

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

887

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Henri FAGARD

Interne à l'Hôpital Psychiatrique de Clermont (Oise)

Né le 23 Mars 1924, à Choisy-au-Bac (Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 19 .

- 3 JUL 1951

**LE
GRANULO-DIAGNOSTIC
EN PSYCHIATRIE**

Président : M. DELAY, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Henri FAGARD

Interne à l'Hôpital Psychiatrique de Clermont (Oise)

Né le 23 Mars 1924, à Choisy-au-Bac (Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

**LE
GRANULO-DIAGNOSTIC
EN PSYCHIATRIE**

Président : M. DELAY, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

DOYENS HONORAIRES

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon

DOYEN. LÉON BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR JEAN VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	LEROUX (R.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu BROCC (P.)
	Saint-Antoine CADENAT (F.)
	Salpêtrière MONDOR (H.)
	Cochin QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT (H.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BENARD (H.)
	Bichat LAROCHE (G.)
	Cochin HARVIER (P.)
	Pitié LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL (P.)
	Tarnier LEVY-SOLAL (E.)
	Baudelocque PORTES (L.)
	Port-Royal VELTER (E.)
Clinique ophtalmologique	LEMAITRE (F.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>)	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine de Travail	DESOILLE (H.)

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale . .	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	MOREAU (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
	CORDIER (J.-C.) Pr. s. ch.		HUGUIER (J.)
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
	DELMAS (A.)		LEGER (L.)
Anatomie pathologique	Mlle GAUTHIER- VILLARS (P.)		OLIVIER (Cl.)
	Pr. s. ch.		PADOVANI (P.)
	RUSSE (F.)		POILLEUX (M.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)	Pathologie expérimentale	ROUX (M.)
	NEVOT (A.)		RUDLER (J.-C.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)		VERNE (J.-M.)
	ETTORI (J.)		MERKLEN (P.)
Chimie médicale	Pr. s. ch.		BERNARD (J.)
	JAYLE (M.-F.)	Pathologie médicale	BOUDIN (G.)
	Pr. s. ch.		CASTAIGNE (P.)
	SCHAPIRA (G.)		CONTE (M.)
Dermato- syphillographie	DEGOS (R.)		DECOURT (J.)
	BULLIARD (H.)		DOMART (A.)
	Pr. s. ch.		DREYFUS (Gilbert)
Histologie	COUJARD (R.)		FAUVERT (R.)
	DESCLAUX (P.)		HAMBURGER (J.)
Hydrologie	DEBRAY (C.)		KOURILSKY (R.)
Hygiène	BOYER (J.)		LAMY (M.)
	DEPARIS (M.)		MAURIC (G.)
Médecine légale	DEROBERTE (L.)		MILLIEZ (P.)
	GAULTIER (J.)		PERRAULT (M.)
Neurochirurgie	N...		RAMBERT (P.)
Neurologie	SEZE (S. de)		THIEFFRY (St.)
	GRASSET (J.)		TURIAF (J.)
	LEPAGE (F.)	Pédiatrie	LAPLANE (R.)
Obstétrique	MAYER (M.)		MARIE (J.)
	MERGER (R.)	Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
	RAVINA (J.)		Pr. s. ch.
	VARANGOT (J.)	Physiologie	CHEYMOL (J.-H.)
Ophtalmologie	OFFRET (G.)		BARGETON (D.)
	DESVIGNES (P.)	Physique médicale	PARROT (J.-L.)
Oto-rhino- laryngologie	HALPHEN (E.)		DOGNON (A.)
	Pr. s. ch.		Pr. s. ch.
Parasitologie	MADURO (R.)	Psychiatrie	DJOURNO (A.)
Parasitologie coloniale ff	BRUMPT (L.)		GOUGEROT (L.)
Pathologie chirurgicale	CHABAUD	Psychiatrie infantile	BARUK (H.)
	ABOULKER (P.)	Stomatologie	MICHAUX (L.)
	BAUMANN (J.)		CHAPUT (Mme A.)
	GOSSET (J.)	Thérapeutique	BROUET (G.)
			Chargé d'enseig
		Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (A.) (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*),
GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (V.) (*Obstétrique*),
VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique médicale . . .	MARCHAL (G.)
	FUNCK-		MOUQUIN (M.)
	BRENTANO (P.)		SOULIE (E.)
	MENEGAUX (G.)	Clinique obstétricale . .	DIGONNET (L.)
	PATEL (J.)		ECALLE (G.)
Clinique médicale . . .	SICARD (A.)		LACOMME (M.)
	BOULIN (R.)	Clinique ophtalmologique	SUREAU (M.)
	BROUET (G.)		RENARD (G.)
	CACHERA (R.)		AUBIN (A.)
	DELARUE (A.)	Clinique urologique . . .	COUVELAIRE (R.)
	GARCIN (J.)		
	HAGUENAU (M.)		
	LENEGRE (J.)		

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef . Docteur HAHN (A.).
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.).

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les
opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Tué lors d'un bombardement.

A MA FEMME

A MON FILS

A MA MERE

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN DELAY

Professeur de la Chaire de Clinique des Maladies Mentales
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En remerciement du très grand
honneur qu'il nous fit en acceptant
de présider cette thèse.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR M. HYVERT

Ancien Interne des Asiles de la Seine
Professeur à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie d'Amiens
Médecin-Chef à l'Hôpital Psychiatrique de Clermont

*Qui voulut bien me confier ce
travail, et en suivre la réalisation.*

*Il m'a appris à aimer les mala-
des pendant mes années d'internat
où il a été le plus bienveillant des
maîtres. Qu'il soit pour moi le
meilleur des exemples.*

*En témoignage de mon admira-
tion et de ma reconnaissance.*

A MADemoisELLE LE DoctEUR EL. JACOB

Ancien Interne des Asiles de la Seine
Médecin-Chef à l'Hôpital Psychiatrique de Clermont

A MONSIEUR LE DoctEUR CL. POTTIER

Ancien Interne des Asiles de la Seine
Médecin-Chef à l'Hôpital Psychiatrique de Clermont

*Que j'ai eu l'honneur d'assister
plus particulièrement.*

*En remerciement de leurs pré-
cieux conseils psychiatriques.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. LE MAUX

Ancien Interne des Asiles de la Seine
Médecin-Chef à l'Hôpital Psychiatrique de Clermont

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. CEILLIER

Officier de la Légion d'Honneur
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin-Chef à l'Hôpital Psychiatrique de Clermont

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. BRIAU

Ancien Interne des Asiles de la Seine
Médecin-Chef à l'Hôpital Psychiatrique de Clermont

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. LETAILLEUR

Médecin-Chef à l'Hôpital Psychiatrique de Clermont

*En remerciement du bienveil-
lant accueil qu'ils m'ont toujours
réservé dans leurs services.*

A TOUS MES ANCIENS PROFESSEURS
ET MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
ET DE L'HOPITAL D'AMIENS

A MES CAMARADES D'INTERNAT

AU PERSONNEL MEDICAL

AU LABORANTIN DU SERVICE

INTRODUCTION

Les rapports de la tuberculose et de la démence ont été soupçonnés dès l'Antiquité. La citation d'ESQUIROL est maintenant devenue classique : « HIPPOCRATE avait dit que la suppression des crachats chez les phtisiques jette dans l'égarement de la raison. Il est certain que la phtisie cause ou du moins précède l'aliénation mentale et alterne avec elle. »

Le problème a subi les fluctuations les plus diverses et il ne serait possible ici ni de tracer un historique complet de tous les travaux antérieurs, ni de citer les nombreux auteurs qui ont contribué à l'étude des rapports de la tuberculose et des psychoses, tant au point de vue clinique qu'au point de vue anatomo-clinique et expérimental.

Les auteurs se sont particulièrement intéressés à la *démence précoce*, à l'exclusion d'autres psychoses. Et si le choix des sujets a toujours été identique, leurs conclusions n'ont pas toujours été concordantes, même dans des conditions expérimentales apparemment superposables. Nous verrons plus loin que la théorie des « *psycho-encéphalites de la tuberculose atypique* » de M. le Professeur HYVERT permet d'interpréter les résultats parfois discordants des divers auteurs.

LES ÉTUDES CLINIQUES ne remontent guère qu'au début du XIX^e siècle avec PINEL qui « rencontre quelquefois une espèce d'alternance entre les symptômes de la phtisie et les phénomènes délirants », avec ESQUIROL

qui constate « avoir vu un grand nombre de fois la phtisie précédée de plusieurs mois la lypémanie ». MOREL, en 1860, conclut que « l'inoculation de la tuberculose peut entraîner certaines perturbations intellectuelles ». D'autres études cliniques se succèdent avec BALL, MARFAN, LA BONNARDIÈRE, CHARTIER, jusqu'à la fin du siècle dernier.

En 1912, SÉZARY parle de formes larvées de tuberculose à l'origine de certaines neurasthénies.

En 1914, inspirée par M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE, paraît la thèse de RANCMAN : « Relations de la tuberculose et de la démence précoce ».

Depuis lors, on trouve dans la littérature psychiatrique de nombreux travaux cliniques, tels que ceux de MM. LAIGNEL-LAVASTINE, KAHN et GALLAIS, TRUELLE, TARGOWLA, BROUSSEAU, LÉPINE, X. ABÉLY, LAUZIER. Mais c'est en 1930 que CLAUDE et M. le Professeur BARUK, après des observations détaillées, dégagent la notion du « *balancement psycho-somatique tuberculeux* » qui consiste en une alternance de poussées de localisations tuberculeuses et de poussées de troubles mentaux. M. ALBANE, élève de M. le Professeur BARUK, cherche dans sa thèse l'explication de ce balancement par des investigations biologiques et expérimentales. Quatre ans plus tard, en 1938, M. MATHEY, un autre élève de M. le Professeur BARUK, publie dans sa thèse quelques observations et élargit le problème des « *balancements psycho-somatiques* ».

ROUBENOVITCH, RANCMAN et TOULOUSE montrent que c'est sur un terrain de tuberculisation qu'évolue la démence précoce. La morphologie des déments précoces a aussi été étudiée par M. HEUYER, KRETSCHMER qui décrit la « *constitution leptomorphe schizothymique* de sujets atteints de tuberculose chronique dont les poussées évolutives alternent volontiers avec les manifestations psychotiques ».

TOULOUSE, M. VIE et Mlle PASCAL estiment que le type morphologique « longiligne-asthénique » serait commun à la fois à la tuberculose et à la démence précoce.

MM. DUBLINEAU et BEAUDOUIN, en 1945, font l'étude typologique de psychopathe tuberculeux.

LES PREMIÈRES ÉTUDES ANATOMO-CLINIQUES commencent au début du siècle avec ORRIGA, MORSELLI, KLIPPEL et LHERMITTE. En 1908, CLAUDE et ROSE mettent en évidence le rôle capital des *toxines tuberculeuses* sur les cellules cérébrales. Ils distinguent ainsi, à côté de la démence précoce dégénérative des adolescents (démence de KLIPPEL), d'autres tableaux cliniques de démence précoce liée à d'indéniables encéphalites toxico-infectieuses tuberculeuses. De 1934 à 1939, TOULOUSE, MM. MARCHAND et COURTOIS, par d'importants travaux, décrivent sous le nom « *d'encéphalites psychosiques* » des syndromes purement mentaux mais des plus variés dans leurs formes aiguës, subaiguës et chroniques. M. MARCHAND en étudie principalement l'anatomie pathologique. Dans les cas aigus existent des lésions dégénératives s'étagant à tous les niveaux du névraxe, et des lésions inflammatoires vasculaires banales diffuses prédominant au niveau des lobes frontaux et du bulbe. Dans les cas chroniques existent des lésions cellulaires atrophiques et des épaissements fibroblastiques périvasculaires; il n'y a aucune tendance ni à la démyélinisation périvasculaire, ni à la sclérose, ni à la production de foyers nécrotiques. M. MARCHAND constate l'identité du processus anatomo-pathologique quelle que soit la maladie mentale. Il émet donc l'hypothèse d'une infection seconde d'un microbe de sortie, virus encéphalotrope filtrant, ou l'hypothèse d'un processus réactionnel et allergique, des doses infimes de toxine microbienne pouvant jouer le rôle de réactogènes.

LES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES ont consisté principalement en inoculation aux cobayes. Les premiers, Tou-

LOUSE, VALTIS, SCHIFF, VAN DEINSE décèlent en 1931. dans certains cas, la présence du *virus tuberculeux* dans le liquide céphalo-rachidien de dément précoce. La même année, à Louvain, d'HOLLANDER et ROUVROY obtiennent des *lésions viscérales* de tuberculose expérimentale inoculables en série, après injection de liquide céphalo-rachidien à des cobayes non préparés. Puis en 1933, CLAUDE, COSTE, VALTIS, VAN DEINSE pratiquent une seule injection de sang ou de liquide céphalo-rachidien d'hébéphréno-catatoniques à des cobayes préparés par l'*extrait acétonique* du bacille de Koch. Ceux-ci meurent de tuberculose généralisée ou présentent des ganglions caséeux avec bacilles. Les auteurs concluent que leurs résultats peuvent être interprétés comme un argument en faveur du rôle prédominant joué par l'ultra-virus. Pour eux, il faudrait admettre soit que ces malades présentent une résistance ou une insensibilité très particulière vis-à-vis du virus tuberculeux, soit que les souches bacillaires qui les infectent sont d'une virulence anormalement faible.

Enfin, à la même époque, il faut souligner les remarquables travaux de M. le Professeur BARUK et de ses élèves MM. BIDERMAN et ALBANE. Ils soumettent des cobayes, préalablement rendus *hyperallergiques*, à l'injection de liquide céphalo-rachidien de déments précoces. Ils observent, au lieu d'injection, une ulcération rappelant le phénomène de Koch ainsi que des réactions nerveuses et générales plus tardives. Ces derniers symptômes rappellent la catatonie expérimentale obtenue par M. le Professeur BARUK et M. DE JONG à l'aide de la bulbo-capnine. MM. X. et P. ABÉLY et COULÉON provoquent également un phénomène de Koch chez de tels cobayes au lieu d'injection de sang de déments précoces. M. le Professeur BARUK souligne l'importance des phénomènes allergiques comme les auteurs américains SOPER et DWORSKI; ceux-ci indiquent qu'une méningite ne peut être réalisée chez les animaux que s'ils

sont en état d'allergie. Nous insisterons plus loin sur le rôle capital de l'allergie dans le déterminisme des accidents nerveux de la tuberculose ainsi que le signale récemment M. POURSINES.

Les travaux de M. JACQUELIN en France et de M. BURNAND en Suisse sur une *forme atypique de la tuberculose* auraient pu permettre, sur des bases nouvelles, un nouvel essor du problème des rapports de la tuberculose et des psychoses; mais ces dernières années ont vu se développer des problèmes des plus importants et des plus passionnants. La psychopathologie, les méthodes de tests, les diverses thérapeutiques de choc, la psychanalyse, la médecine psychosomatique, la psychochirurgie ont fait passer au second plan l'étiologie biologique des psychoses. Et rares maintenant sont les auteurs qui, par des publications continues, ont insisté sur l'intérêt de la question.

Alors que certains auteurs font intervenir la *tuberculose atypique* ou l'*imprégnation tuberculeuse* dans le rôle étiologique de certaines maladies mentales, états psycho-neurasthéniques pour MM. TOYE et VANECLoo, certaines formes d'anxiété pour M. MONTASSUT, neurasthénie pour M. AUBIN, M. le Professeur HYVERT généralise cette étiologie à un grand nombre de psychoses primitives. La conception des tuberculoses atypiques a permis à M. HYVERT d'obtenir une synthèse homogène de toutes ses observations antérieures. Sous le nom de « *psycho-encéphalite de la tuberculose larvée ou atypique* », il décrit « des encéphalites étendues ou « limitées, provoquées par une hyperallergie localisée « ou par une réaction d'intolérance locale à des toxines tuberculeuses sécrétées par un agent pathogène « atténué ou atypique. Elles se manifestent par des « signes psychiques qui comprennent la *totalité des syndromes psychopathiques* et une *grande partie de la nosologie psychiatrique*. La nature de la psychose

« dépend surtout des conditions inhérentes du sujet :
« son âge, ses antécédents, son état constitutionnel,
« son instruction, son éducation, son climat psycholo-
« gique, etc. ».

Dans ses travaux, M. HYVERT développe en outre tous les arguments qui militent en faveur du rôle étiologique de la tuberculose. Il insiste particulièrement sur les épreuves biologiques et déclare que le moyen le plus pratique d'établir le diagnostic et de suivre l'évolution de l'infection tuberculeuse atypique des psychoses, est le *granulogramme*, formule complète des polynucléaires neutrophiles d'après les différents types de granulations.

Tel sera l'objet de cette étude.

Après un bref historique des quelques travaux intéressant les granulations des neutrophiles, nous étudierons le granulogramme, sa technique, sa lecture, son interprétation, et nous montrerons avec M. BENDA que le granulo-diagnostic offre des renseignements des plus précieux au dépistage de la tuberculose.

Nous rappellerons rapidement la vaste conception des tuberculoses atypiques de M. JACQUELIN et de M. BURNAND en médecine générale, et nous envisagerons les arguments en faveur du rôle de la tuberculose atypique dans l'établissement des syndromes psychiatriques.

A la lumière du granulogramme, nous tâcherons de déterminer l'imprégnation tuberculeuse au cours des différents stades de l'évolution des maladies mentales et à l'aide de quelques observations nous montrerons l'étroite relation existant entre l'état mental, le granulogramme et la thérapeutique.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

Depuis la découverte par EHRlich, en 1879, des granulations existant dans tous les polynucléaires neutrophiles du sang, de nombreux auteurs ont signalé les aspects particuliers que pouvaient parfois présenter ces granulations.

Habituellement, ces granulations, à égale affinité pour les colorants acides et basiques, de nombre restreint, uniformément répartis, se caractérisent par une finesse extrême. Ils se détachent à peine, après coloration, d'un fond rose clair du protoplasme.

Dans certains cas, ces granulations peuvent devenir plus intensément colorables et présenter des modifications des plus variées de nombre, de disposition, de taille.

Des modifications de clarté et de taille du protoplasme peuvent aussi coexister.

Ces différentes anomalies ont été décrites dans des affections diverses. De multiples interprétations ont été données mais c'est MM. BENDA et URQUIA qui en ont fait une étude systématique chez de nombreux malades. Ils ont attiré l'attention sur la présence constante de ces granulations dans le sang des malades atteints d'affection tuberculeuse. Par une description détaillée,

ils les classent en différents types et créent ainsi la formule : *granulogramme*.

Déjà en 1895, ARNOLD avait décelé, dans la moelle osseuse de l'homme, des granulations basophiles dans les polynucléaires neutrophiles colorés au bleu de méthylène ou de thionine.

En 1898, SCHURR les observe dans certaines maladies infectieuses et rarement chez l'homme sain.

En 1900, au Congrès international de Paris, MARINI les retrouve dans le sang des pneumoniques.

En 1901, HIRSCHFELD constate certaines granulations basophiles dans les polynucléaires au cours de maladies infectieuses.

En 1904, TURCK signale une mauvaise coloration du protoplasme des polynucléaires dans le sang de quelques malades.

En 1908, PAPPENHEIM les décèle dans le sang des cachectiques.

En 1919, JAGIC observe des polynucléaires neutrophiles contenant des bâtonnets.

En 1921, ADLER publie un important travail sur la présence des granulations dans certaines maladies infectieuses. Il émet l'hypothèse d'une toxine microbienne sur les centres hématopoiétiques.

En 1926, NAEGELI en fait une étude assez détaillée, parle « d'altération toxique » des polynucléaires, puis, plus tard, emploie les mots d' « *altération pathologique* » qui ne préjuge pas de la valeur de l'agent toxique. Il déclare avoir découvert des granulations dans un certain nombre de maladies, quelquefois dans la fièvre typhoïde, la grippe, la diphtérie, la tuberculose pulmonaire à processus exsudatif, mais jamais dans l'encéphalite épidémique, la maladie de Heine-Madin, la polynévrite éthylique. Il estime que l'apparition précoce des granulations est de pronostic fâcheux. Il con-

clut que les maladies affectant les tissus mésenchymateux altèrent les polynucléaires neutrophiles eux-mêmes dérivés du mésenchyme, tandis que celles qui ont des affinités pour l'ectoderme respectent l'intégrité des cellules neutrophiles.

La même année, SCHILLING limite la présence des granulations pathologiques aux seules infections à cocci.

En 1928, FONTANA et CANTONE publient un article sur les altérations protoplasmiques des neutrophiles dans divers états pathologiques dont la tuberculose.

La même année, MATIS insiste sur leur fréquence dans la tuberculose et l'importance du pH de la coloration.

En 1929, GLOOR élève de NAEGELI, admet que les modifications toxiques au cours des affections aiguës sont proportionnelles non pas à la gravité clinique mais à l'étendue des foyers inflammatoires.

La même année, MOLDAWSKI, chez l'enfant, pense également que l'apparition des granulations toxiques dans les neutrophiles n'est pas fonction de la gravité ni de la nature de l'infection, mais uniquement de l'existence d'une excitation du système leucopoiétique.

En 1930, MOMMSEN insiste le premier sur l'importance de la coloration, sur l'importance du pH et décrit une technique personnelle de coloration des « grains pathologiques » : après fixation par l'alcool méthylique, il colore par le Giemsa dilué dans une solution tampon de pH 5,35. Deux ans auparavant, TRIEFFELD indiquait une autre coloration élective à base de fuschine, alcool éthylique, acide phénique et solution aqueuse de bleu de méthylène.

En 1934, 1935, Mme ELY résume les différentes hypothèses déjà envisagées, granulations *toxiques* apparaissant sous l'influence des toxines au niveau de

la moelle osseuse, granulations témoignant des réactions de défense victorieuse de l'organisme (NAEGELI, GLOOR, MOMMSEN), granulations produites par la *phagocytose* des produits albuminoïdes exogènes ou bactériens provenant des foyers inflammatoires (BARTA), formes *jeunes* (HIRSCHFELD).

Dans sa thèse elle conclut avoir rencontré, comme tous les auteurs précédents, des granulations dans un grand nombre d'affections diverses. Ces granulations sont révélatrices d'un état pathologique car celles-ci n'ont jamais été décelées chez des individus sains. Elle admet que ces polynucléaires peuvent être considérés comme des éléments jeunes, conséquence d'une évolution anormalement rapide des cellules myéloïdes.

En 1933, puis en 1935, RIZZATTI dans la revue italienne « *Schizofrenie* », étudie les granulations toxiques des neutrophiles dans les *maladies mentales*, dans la schizophrénie en particulier. Il cite d'abord les quelques auteurs italiens s'étant déjà intéressés à cette question : CESARIS-DEMEL de Turin, SONNA SOLARIS qui, en 1908, avaient remarqué chez des malades catatoniques des altérations protoplasmiques des neutrophiles, GUGLIELMO et ROVERSI qui donnent, en 1933, une bibliographie assez complète des travaux antérieurs.

RIZZATTI et ses élèves rencontrent assez souvent, après coloration de Mommsen, des granulations des neutrophiles dans un grand nombre de maladies mentales, au début de la schizophrénie en particulier. Ils voient en la présence de ces granulations un argument de diagnostic entre la schizophrénie et la dysthymie.

A la même époque, en 1934, GANFINI étudie également les granulations toxiques des neutrophiles dans les maladies mentales après coloration de Mommsen. Son observations concerne 236 malades de l'hôpital psychiatrique de Saint-Lazzare. Il conclut que certains malades mentaux présentent en quantité plus ou moins

importante des granulations toxiques (21 % dans la démence précoce, 66 % dans la confusion mentale).

L'année suivante, M. ORLANDI publie également une statistique de maladies mentales où il rencontre ces granulations de Mommsen.

En 1938, M. SANDELS indique que l'importance de l'altération des granulations toxiques est fonction de l'intensité clinique. Il rencontre ces granulations au début de la diphtérie, de la tuberculose et de certaines maladies.

Récemment, M. le Professeur CHEVALIER signale des « granulations toxiques » qui, écrit-il, sans autre précision, indiquent « une lésion sérieuse du sang et une atteinte profonde de l'état général ». Il signale l'exceptionnelle anomalie d'Adler, familiale et héréditaire où les granulations dites toxiques sont constitutionnelles.

C'est en 1939 que commencent à paraître les travaux de MM. BENDA et URQUIA. Leur étude des granulations pathologiques est envisagée « au point de vue hématologique, au point de vue de la tuberculose humaine et au cours de la tuberculose expérimentale du cobaye ». Ils sont les premiers à entreprendre une étude systématique chez l'homme sain et chez l'homme tuberculeux. Ils décrivent avec précision les différents types des polynucléaires neutrophiles et créent le granulogramme. Les modifications granulaires ne sont nulle part ni aussi constantes ni aussi durables que dans la tuberculose.

En 1943, M. LOCHELONGUE, dans sa thèse, reprend les travaux de M. BENDA et, après une étude de 82 malades, conclut qu'il n'a jamais dépisté de modification chez des malades non tuberculeux. Il attribue au granulogramme une grande valeur pronostique.

En 1943, également, M. ARLOING et ses élèves de Lyon citent longuement M. BENDA. Ils distinguent trois

types de granulations toxiques : T1, T2, T3 et considèrent intéressant le rapport : $\frac{T2 + T3}{N + T1}$; M. ARLOING

signale qu'il ne peut considérer ces granulations comme un artefact car on ne pourrait expliquer ni la persistance de ces granulations au cours d'examens répétés, ni la présence sur une même lame des différents types de granulations.

Enfin, en 1947, après 8.000 observations, MM. BENDA et URQUIA ramènent les types de polynucléaires neutrophiles à trois, le type normal, le type pathologique, le type intermédiaire. Suivant la proportion des différents types, il est établi un granulogramme normal, un granulogramme pathologique, un granulogramme intermédiaire. Le granulogramme peut figurer sur un graphique; la lecture du granulo-diagnostic n'en est que plus pratique.

Ainsi MM. BENDA et URQUIA sont les seuls auteurs ayant entrepris l'étude systématique et expérimentale de ces modifications granulaires. Ils soulignent tout l'intérêt que le granulo-diagnostic est susceptible d'offrir au dépistage de la tuberculose.

C'est ce granulo-diagnostic de BENDA et URQUIA que nous allons maintenant envisager.

CHAPITRE II

LE GRANULO-DIAGNOSTIC DE BENDA ET URQUIA

TECHNIQUE

La simplicité de coloration et le peu de matériel nécessaire permettent à tous, même à ceux qui n'ont aucune formation hématologique, d'établir un granulogramme.

On effectue le *prélèvement* à n'importe quelle heure de la journée. En effet, le résultat du granulogramme est indépendant de toutes fonctions physiologiques et il est inutile de laisser le sujet à jeun comme pour une numération globulaire.

Après une simple piquûre au bout du doigt, on recueille deux ou trois petites gouttes de sang sur l'extrémité d'une lame. On ne doit utiliser que de l'éther et une aiguille stérilisée à sec, car toutes traces d'alcool ou d'eau peuvent fausser le résultat.

Les *plaques* doivent être propres et dégraissées. Le plus simple est d'en préparer à l'avance : les laver dans une solution de carbonate de soude, puis les rincer à l'eau claire et les sécher. Au moment de l'étalement, il est préférable de les essuyer légèrement avec un linge propre.

On *étale* le sang sur cette lame, grâce à une lamelle inclinée à 45° que l'on pousse d'un seul coup, sans s'arrêter ni se reprendre. Le frottis ainsi obtenu est *uniforme et mince*. La lecture plus tard n'en sera que facilitée.

On sèche rapidement à l'air. Si on ne colore pas immédiatement, on a intérêt à protéger la lame avec du papier de soie, en se méfiant du papier dont le pH peut être trop bas, c'est-à-dire trop acide.

La plus courante des méthodes de coloration, celle de *May Grunwald Giemsa*, permet d'établir le granulogramme.

On fixera donc par le May Grunwald et on colorera par le Giemsa rapide dilué. Mais certaines précautions sont encore à prendre. On doit respecter le taux de concentration des produits, le temps de fixation et de coloration, enfin et surtout veiller particulièrement à l'eau distillée de dilution qui doit être légèrement alcaline. On doit éliminer toute trace d'acidité, en se souvenant qu'un excès d'alcalinité ne nuit en rien. Pour contrôler la *concentration en ions H*, on emploie comme réactif coloré une solution de phénolsulfonephtaléine dont quelques gouttes suffisent par litre. Avec l'eau distillée ordinaire il se produit généralement une coloration jaune indiquant que l'eau est acide (pH de 6,8 ou inférieur). On ajoute donc goutte à goutte à l'eau distillée une solution de 1 % de carbonate de soude jusqu'au virage rouge orangé persistant. On rajoute ensuite au besoin I ou II gouttes de la solution alcaline, quelques instants après. Le pH est alors voisin de 8,2. Pendant toute la coloration *on n'utilisera que cette eau distillée légèrement teintée et alcaline*. L'eau distillée ainsi préparée doit être encore colorée en rose le lendemain.

Nous devons insister une fois de plus sur l'importance de la concentration en ions H de l'eau distillée utilisée. Cette eau sera *légèrement alcaline*. Si nous

employons une eau neutre, comme il est d'usage pour des examens d'hématologie pure ou pour des frottis desséchés d'hématozoaires par exemple, nous obtenons une mauvaise coloration des granulations des polynucléaires neutrophiles et de ce fait une interprétation erronée du granulogramme. Ainsi comme le signale LANGERON et comme nous l'avons nous-même remarqué de nombreuses fois, les moindres traces d'un acide organique ou minéral, d'anhydride carbonique de l'air et de la respiration suffisent à modifier les résultats. Une légère alcalinité de l'eau distillée est une condition essentielle. Telle est la notion que nous avons pu dégager d'une expérience de près de 4.000 granulogrammes.

Avec cette technique, des *observateurs différents* obtiennent toujours *le même résultat pour le même sang*.

Enfin insistons sur la propreté du matériel. Chaque objet doit avoir son utilisation, toujours la même. Après coloration, on lave les récipients et on les rince à l'eau distillée pour éviter toute trace d'acidité.

On verse sur la lame le nombre de gouttes de colorant de *May Grunwald* nécessaire pour que le frottis soit complètement couvert : XV gouttes suffisent en général. Il est essentiel que le liquide ne sèche pas. Pour cela, on peut couvrir la lame avec une boîte de verre bien sèche ou opérer dans une boîte de Pétri ou de Laveran.

Le compte-gouttes utilisé, uniquement réservé à cet effet, sera conservé dans un tube en verre fermé.

On laisse agir *trois minutes*. La *fixation est terminée*.

Puis on découvre le frottis et on met à sa surface X gouttes d'eau distillée légèrement alcaline que l'on a préparée comme il est indiqué ci-dessus.

On mélange avec le May Grunwald en inclinant la lame dans tous les sens.

On laisse agir *une minute trente secondes*. On a ainsi coloré tous les *éléments acidophiles en rose vif*.

Puis on *rejette* le colorant sans laver ni sécher et on verse sur le frottis le *Giemsa R dilué* que l'on a préparé pendant la durée d'action du May Grunwald. Il ne faut *jamais préparer le mélange à l'avance*, le colorant produisant son action maxima au moment où la solution alcoolique de Giemsa est additionnée d'eau.

Pour cela dans un petit flacon compte-gouttes à large ouverture de préférence, dont on connaît exactement la contenance pour un niveau donné, on verse de l'eau distillée préparée jusqu'à ce niveau, et on laisse tomber des gouttes de Giemsa à raison de 1 goutte et demi à 11 gouttes par cm^3 .

On mélange immédiatement en agitant doucement par un mouvement tournant. Nous utilisons habituellement une quantité d'eau distillée de 10 cm^3 et XX gouttes de colorant, ce qui nous permet de colorer 5 lames en une seule fois.

On verse donc sur le frottis le mélange de Giemsa dilué en couvrant largement. On remet en place la boîte et on laisse agir *trente-cinq minutes*.

On obtient ainsi une coloration trop bleue, trop intense. On *différencie* par un lavage prolongé à l'eau ordinaire ou à l'eau distillée. On lave donc rapidement à l'eau du robinet par un jet assez fort pour entraîner les précipités, puis on baigne les lames dans une cuvette à eau courante pendant *une minute trente seconde* environ jusqu'à ce que tout l'excès de bleu soit éliminé.

On sèche soit par une douce chaleur, soit par compression dans un cahier de papier Joseph.

La lame ainsi colorée est prête pour l'examen. La technique est donc très simple. Mais nous ne saurions que trop recommander, à la suite d'une expérimentation de plusieurs milliers de colorations, un étalement

de sang très fin, régulier et une préparation minutieuse de l'eau distillée que l'on utilisera légèrement alcaline pendant toute la coloration. On obtiendra ainsi des résultats constants quelque soit l'observateur.

On examine avec l'objectif à immersion dans une goutte d'huile de cèdre, sans lamelle. Nous utilisons un oculaire, type Huyghens n° 2 et un objectif achromatique 1/15. On n'a pas intérêt à rechercher un grossissement plus important. Nous employons un condenseur ordinaire, un diaphragme iris à demi-ouvert et une lumière artificielle.

LECTURE

MM. BENDA et URQUIA distinguent trois types de polynucléaires neutrophiles d'après l'aspect des granulations.

1° LE TYPE NORMAL OU GN.

Les granulations sont représentées par une simple poussière fine, au milieu d'un protoplasme transparent, coloré en rose clair.

2° LE TYPE PATHOLOGIQUE OU G +.

Les granulations sont augmentées en nombre et en volume au milieu d'un protoplasme empâté. Le diamètre moyen du neutrophile est agrandi.

Ces granulations sont irrégulières, inégales, peuvent se grouper en amas plus ou moins importants et envahir quelquefois la périphérie du cytoplasme.

Certaines granulations pathogènes revêtent une teinte particulièrement foncée. D'après BENDA et URQUIA cette coloration est due davantage à leur volume inhabituel qu'à leur tendance à la basophilie.

Le protoplasme est hautement coloré en rose sale. Le diamètre moyen des polynucléaires neutrophiles est en général nettement augmenté; il est volontiers compris entre 9 et 12 μ .

3° LE TYPE INTERMÉDIAIRE OU $G \pm$.

Les modifications sont moins accusées. Les granulations petites et nombreuses se reconnaissent à l'aspect brouillé du protoplasme. Le diamètre moyen du neutrophile est en général augmenté.

Il n'existe alors qu'une surcharge simple granulaire, sans hypertrophie ni conglomération. Le protoplasme apparaît brouillé, de coloration rose sale.

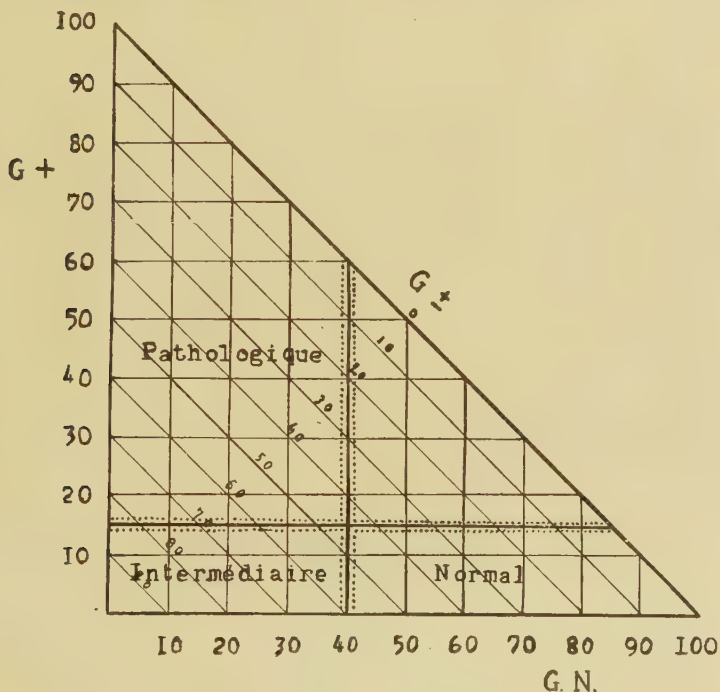
Il est utile d'examiner au moins 200 polynucléaires neutrophiles en parcourant une grande partie de la plaque. Cet examen demande une demi-heure environ et ne présente aucune fatigue. On acquiert vite un demi automatisme.

On obtient le « granulogramme » en indiquant sur un graphique le pourcentage des différents types de granulations des polynucléaires neutrophiles. Nous utilisons le graphique ci-dessous inspiré de BENDA et URQUIA.

Nous portons en abscisse le taux des polynucléaires de type normal (GN) et en ordonnée celui des polynucléaires du type pathologique ($G +$). Le point d'intersection des coordonnées détermine évidemment la situation des polynucléaires du type intermédiaire ($G \pm$).

MM. BENDA et URQUIA distinguent *trois secteurs*, un *normal*, un *pathologique*, un *intermédiaire*. Cette systématisation n'a été entreprise qu'après de nombreuses observations cliniques et de nombreux examens de neutrophiles du sang. Chez les *tuberculeux avérés*, le granulogramme s'inscrit toujours dans le *secteur pathologique*. Chez les *sujets sains* le granulogramme s'inscrit dans le *secteur normal*.

Comme on peut le voir sur le graphique, deux lignes de démarcation séparent ces trois secteurs, l'une horizontale parallèle à l'axe des abscisses passant par la division 15 des ordonnées, l'autre verticale parallèle à l'axe des ordonnées passant par la division 40 des abscisses. Tout granulogramme s'inscrit à peu près régulièrement dans l'un des trois secteurs.



Il est ainsi établi :

- UN GRANULOGRAMME NORMAL lorsqu'il existe plus de 40 % de polynucléaires neutrophiles du type normal;
- UN GRANULOGRAMME PATHOLOGIQUE lorsqu'il existe plus de 15 % de neutrophiles du type pathologique;

- UN GRANULOGRAMME INTERMÉDIAIRE lorsqu'il existe moins de 40 % de neutrophiles du type normal et moins de 15 % de neutrophiles du type pathologique.

Signalons qu'exceptionnels sont les granulogrammes s'inscrivant dans le triangle restant sur le graphique. Nous n'avons rencontré qu'une dizaine de cas de ce genre sur les 4.000 granulogrammes établis dans le service.

Comme la plupart des épreuves biologiques, le granulo-diagnostic n'acquiert toute sa valeur que grâce à des examens comparatifs effectués en série chez un malade donné. C'est alors seulement que l'on pourra se rendre compte de la tendance plus ou moins évolutive du processus en cause, de l'amélioration, ou encore de son extraordinaire fixité; des granulogrammes répétés pendant des mois chez le même malade restent strictement comparables à eux-mêmes, à deux ou trois éléments près. Nous avons nous-mêmes constaté cette désespérante fixité chez des malades mentaux internés depuis longtemps qui paraissaient résistants à tous traitements.

MM. BENDA et URQUIA n'ont pas conclu immédiatement à cette systématisation. Dans la brochure : « Le granulo-diagnostic de la tuberculose » résumant leurs principaux travaux, la classification des polynucléaires neutrophiles s'effectue en quatre catégories depuis le neutrophile normal (GN) au neutrophile type extrême (G + +) présentant des granulations en amas importants. Ce n'est que deux ans plus tard, en 1947, après avoir renforcé leurs observations et leurs expérimentations, que MM. BENDA et URQUIA, arrivent à cette simplification concordant avec la clinique.

Ces auteurs soulignent que cette classification en trois catégories n'a pas été établie par eux d'une façon arbitraire et ne correspond ni à une vue de l'esprit,

ni à une systématisation forcée. Ce sont bien deux stades successifs de l'imprégnation pathologique du neutrophile. La classification est légitimée par un nombre considérable d'examen et par l'expérimentation. En effet avec M. J. NICOLAS ils montrent le développement des granulations pathologiques chez le cobaye après inoculation de produits pathogènes variés.

INTERPRETATION ET EXPERIMENTATION

Comme nous le mentionnons au chapitre historique précédent, quelques auteurs, dans des travaux épars, n'avaient signalé la tuberculose à propos des granulations pathologiques que sur le même plan et au même titre que bien des pyrexies banales et intoxications quelconques.

MM. BENDA et URQUIA furent les premiers à entreprendre et à poursuivre l'étude générale et systématique de la granulogénèse neutrophile pathologique dans ses rapports avec l'infection tuberculeuse. Aucun auteur n'avait songé auparavant à utiliser un contrôle expérimental.

Déjà en 1939, MM. BENDA et URQUIA publiaient une statistique de 1.500 observations. Ils concluaient :

— *Au cours de la tuberculose*, les granulations des polynucléaires neutrophiles prennent toujours, suivant les cas, un *type pathologique* plus ou moins accusé. Le granulogramme est pathologique chez les tuberculeux avérés. Le granulogramme est intermédiaire lors d'une primo-infection ou chez des tuberculeux en voie de guérison.

— Au contraire, chez des *sujets indemnes de tuberculose*, les granulations restent normales, dans l'immense majorité des cas. M. BENDA n'a jamais constaté de modifications des granulations du sang de malades

soumis à une radiothérapie intensive, ainsi que le signalaient Mme ELY et M. ARLOING.

En 1945, ils ne trouvent que 2,32 % des cas où existe un granulogramme pathologique chez des sujets sains en apparence ou atteints d'une affection non tuberculeuse. Et dans ces cas ne peut-on se demander s'il s'agissait d'une part de sujets présentant un ancien foyer latent se réveillant comme le montrait SERGENT, sous l'action de perturbations générales ou de facteurs pulmonaires locaux, ou s'il s'agissait d'autre part de malades atteints de tuberculose atypique dont la présence est relativement rare dans un milieu hospitalier de tuberculeux pulmonaires.

MM. BENDA et URQUIA essayent de préciser l'origine, le mécanisme et partant la signification de ces altérations leucocytaires provoquées par la tuberculose aussi bien chez l'homme que chez le cobaye. En effet, ces auteurs avec M. J. NICOLAS étudient les granulations pathologiques au cours de la *tuberculose expérimentale du cobaye*. C'est la partie la plus originale de leurs recherches sur les granulations pathologiques et la plus capable de légitimer l'ensemble des résultats.

Dans une première série d'expériences, ils inoculent par voie sous-cutanée des *produits tuberculeux vivants* (crachats, épanchement de pleurésie séro-fibrineuse, etc.). Un granulogramme est fait quotidiennement. Entre le dixième et le quinzième jour, le granulogramme, qui était *normal au départ*, prend le *type intermédiaire*. La maladie continuant d'évoluer, entre le vingtième et le vingt-cinquième jour, le granulogramme devient *pathologique* et s'y maintient jusqu'à la mort du cobaye.

L'inoculation de produits vivants mais atténués, tels le B.C.G. ne provoquent qu'un granulogramme intermédiaire et seulement d'une manière passagère. L'inoculation d'autres substances (B.K. bovin, pneumocoques,

streptocoques, etc.), ne provoque aucune modification du granulogramme.

Dans une deuxième série d'expérience, ils inoculent du sang ou du sérum de tuberculeux pulmonaires. Ils observent ici encore l'apparition d'un granulogramme *intermédiaire puis pathologique*, apparition d'autant plus rapide que la maladie est plus évolutive. Avec le sang d'un sujet atteint de primo-infection, le granulogramme du cobaye ne devient qu'intermédiaire et ceci beaucoup plus lentement. Ils n'obtiennent aucune modification du granulogramme par des inoculations de sang de sujets sains ou de malades atteints d'affections fébriles non tuberculeuses.

Dans une troisième série d'expérience, ils inoculent des bacilles morts enrobés dans de l'huile de vaseline. Le granulogramme devient pathologique dans les mêmes délais que s'il s'agissait de produits tuberculeux vivants.

Enfin dans une quatrième série d'expérience, MM. BENDA et URQUIA inoculent des produits pathogènes filtrés sur bougies Chamberland L5. Ils n'observent aucun virage du granulogramme.

Ainsi en se limitant aux seuls faits expérimentaux, M. BENDA « admet que l'apparition des granulations pathologiques est essentiellement conditionnée par la présence d'une substance chimique, adhérente au corps microbien, soluble dans l'huile, retenue en majeure partie par la filtration et opérant à distance du point d'inoculation ».

Il serait intéressant de connaître la véritable nature des granulations (état particulier des colloïdes du protoplasme ou de ses sécrétions) et leur origine (action directe ou indirecte du bacille de Koch, réponse à un toxique ou réaction d'immunité). De nombreux problèmes se posent et ne peuvent être résolus que par de délicats travaux.

CONCLUSIONS

Si quelques modifications du granulogramme peuvent s'observer d'une manière discrète et fugace au cours d'affections aiguës non tuberculeuses, MM. BENDA et URQUIA, s'appuyant sur des milliers d'examen systématiques et sur l'expérimentation, concluent que « *les modifications des granulations amphophiles ne sont vraisemblablement ni aussi durables ni aussi constantes que dans la tuberculose* ».

Un *granulogramme pathologique* constitue une *présomption* des plus sérieuses *en faveur de la tuberculose* et représente par conséquent une réponse « positive » qui peut servir, suivant les cas, à confirmer une première orientation ou même à la suggérer à elle seule.

Un *granulogramme normal* est une réponse « négative » qui *écarte*, temporairement au moins, le *diagnostic de tuberculose*.

Un *granulogramme intermédiaire* correspond indifféremment soit à une *tuberculose ancienne ou en voie de guérison*, soit à une *primo-infection*.

Pour MM. BENDA et URQUIA, les perturbations granulogènes représentent un test de tuberculose.

CHAPITRE III

LES TUBERCULOSES ATYPIQUES

Rompant avec la médecine classique, M. JACQUELIN en France, M. BURNAND en Suisse, reviennent à la tradition de LANDOUZY et surtout de PONCET et élargissent le cadre déjà si vaste de la tuberculose.

M. JACQUELIN *souligne le contraste* entre la très grande diffusion de la pandémie tuberculeuse et la rareté relative de la tuberculose maladie. Il existerait ainsi des états intermédiaires de petite tuberculose, tuberculose abortive ou faiblement végétative, dont les manifestations banales ne font pas présager la tuberculose. M. JACQUELIN décrit donc sous le nom de tuberculose atypique des *syndromes très variés et en apparence banaux* : des états septicémiques généraux type typho-bacillose, des formes de tuberculose pulmonaire simulant une pneumopathie aiguë, des rhino-trachéo-bronchites à répétition, des asthmes, des rhumatismes, des troubles oculaires divers (iritis, uvéite), des dermatoses, des syndromes dysendocriniens, neuro-psychiques et hépato-digestifs. Il cite des cas de déficience générale et des troubles morbides permanents sous le nom d'états fébriles et sub-fébriles chroniques d'ailleurs bien étudiés par M. BURNAND (état bacillaire chronique, patraquerie). Enfin M. JACQUELIN envisage le rôle possible de la tuberculose atypique « sur certaines

« déviations de morphologie humaine et sur la réalisation de certains tempéraments ».

M. JACQUELIN tente d'expliquer la réalisation des tuberculoses atypiques par trois ordres de mécanismes pathogéniques : *hyperallergie*, *toxémie*, *bacillémie*. Pour lui, l'infection tuberculeuse, dans certains cas, entretient en certains points de l'organisme un « réservoir de virus ». Le plus souvent « le rôle pathogène de ces « lésions toujours virulentes, mais non extensives, se « borne à imprégner l'organisme d'une toxémie chronique modifiant peu à peu l'état humoral, sensibilisant l'individu, excitant certaines glandes ou altérant leur fonctionnement, sclérosant les grands viscères et créant en définitive des processus variés qui « constituent les diverses formes des tuberculoses atypiques ».

M. JACQUELIN estime que l'on doit penser à la tuberculose atypique toutes les fois que l'étiologie d'une des affections citées ci-dessus n'a pu être mise en évidence, et il établit le diagnostic à l'aide d'examen cliniques et biologiques.

M. BURNAND est parvenu à justifier la conception des tuberculoses atypiques en partant de maladies indiscutablement tuberculeuses. Il montre qu'il existe tous les *intermédiaires* entre certaines maladies d'origine tuberculeuses et d'autres, très nombreuses et variées, dont l'étiologie tuberculeuse est des plus discutables. Pour lui, sont présumées « maladies tuberculeuses atypiques, « les affections qui, tout en paraissant pour des motifs « de vraisemblance clinique ressortir à l'infection bacillaire, ne peuvent être affirmées telles en raison de la « carence des critères indiscutables exigés classiquement comme preuve d'une étiologie tuberculeuse, à « savoir, essentiellement la mise en évidence du bacille « de Koch alcool-acido-résistant ».

MM. JACQUELIN et BURNAND accordent une grosse importance à la notion de « terrain ». M. JACQUELIN

estime qu'on ne connaît qu'imparfaitement les raisons de résistance de ce terrain; il discerne ses facteurs héréditaires, ses caractéristiques morphologiques, ses aptitudes morbides. M. BURNAND fait intervenir l'association agent pathogène-malade et la notion d'une symbiose organo-tuberculeuse immunisante.

L'ETUDE ANATOMIQUE des tuberculoses atypiques a été principalement esquissée par un collaborateur de M. BURNAND. M. NICOD qui pense que le « follicule n'est qu'un accident évolutif dans le processus inflammatoire ». Pour lui tout ce qui s'écarte du schéma de la tuberculose typique : altération → exsudation → caséification → production peut être considéré comme atypique. Au début les lésions sont de caractère exsudatif. L'exsudat tuberculeux ne se caséifie pas toujours et peut se résorber. La production reste parfois à un stade épithélioïde. Cette tuberculose inflammatoire « peut « frapper tous les tissus, tous les appareils, tous les « appareils, tous les organes. Des troubles fonctionnels « se produisent alors et constituent la manifestation « clinique de la lésion anatomique atypique ».

Tous les auteurs insistent sur la banalité des lésions observées. Pour M. JACQUELIN, il s'agit d'un processus « tantôt inflammatoire aigu de type congestif, œdéma- « teux, exsudatif, tantôt inflammatoire subaigu ou « même chronique de type dégénératif sclérosant ».

L'ETUDE BACTÉRIOLOGIQUE est des plus délicates. M. HAUDUROY, collaborateur de M. BURNAND, essaye de démontrer, par de nombreux arguments personnels et étrangers, l'existence de formes filtrantes du bacille tuberculeux et de formes non acido-alcoolo-résistantes qu'il rencontre dans le voile bleu ou dans des cultures spéciales. Il se demande si le bacille tuberculeux ne possède pas un *cycle évolutif*.

M. MAZET de Nice, fait intervenir un *autre cycle*. Le bacille tuberculeux après avoir provoqué un chan-

cre d'inoculation, se lyse et se transforme en granulations acido-résistantes, puis en virus filtrant neurotrope qui se fixe sur le système nerveux central. Ce virus se transforme ensuite en bacille de Koch acido-alcool-résistant.

M. JACQUELIN accepte volontiers l'existence d'un bacille de Koch atténué ou peu virulent. Il signale le rôle primordial des phénomènes de *toxémie* dans la réalisation des divers syndromes de la tuberculose atypique.

Le *facteur toxique* joue vraisemblablement un rôle important dans les *psychoses d'origine tuberculeuse*. M. POURSINES a montré tout récemment que des réactions inflammatoires allergiques du système nerveux central pouvaient être provoquées chez l'animal préparé. Il considère la méningo-encéphalite tuberculeuse allergique comme des plus fréquentes et des plus probables.

M. PAGES pense à des mécanismes plus complexes. Il admet que dans certains cas « les défenses trop vigoureuses neutralisent le virus, mais deviennent par leur excès même, l'origine d'un état pathologique ».

LE DIAGNOSTIC DES TUBERCULOSES ATYPIQUES

Contrairement à « la tuberculose classique » où le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du follicule et du bacille de Koch acido-alcool-résistant, le diagnostic de la tuberculose atypique ne peut être établi que par un *faisceau d'examens convergents*. Nous allons donc envisager les diverses ressources qui s'offrent à nous pour pressentir puis pour confirmer le diagnostic d'imprégnation tuberculeuse.

M. BURNAND insiste sur l'importance de la « *clinique totale* ». C'est « l'investigation large et complète por-

tant sur toute la vie du sujet, sur son milieu familial : ascendants, collatéraux, descendants ». L'observation de la vie du sujet est plus riche en renseignements que « l'observation bornée, fragmentaire d'une manifestation morbide isolée à l'aide d'un test soi-disant pathognomonique tel que la cuti-réaction par exemple ». M. BURNAND en cite quelques belles études.

1° LES ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES ET PERSONNELS

Ces antécédents ne manquent en effet que très rarement. S'il faut considérer les phénomènes tuberculeux graves des parents et des collatéraux, il faut envisager aussi les autres manifestations bacillaires moins importantes mais peut-être plus significatives. Ces manifestations, que l'on peut attribuer à un virus atténué, ou à une résistance particulière de l'organisme, sont nombreuses et variées. Ce sont le plus souvent : une adéno-pathie tuberculeuse cervicale ou trachéo-bronchique, une primo-infection guérie rapidement en sanatorium, une atteinte pleurale ou intestinale discrète, un abcès froid, une tuberculose ostéo-articulaire.

M. JACQUELIN insiste sur l'importance de l'*examen radiographique* pulmonaire qui permet de déceler les séquelles de la localisation tuberculeuse lorsque l'atteinte initiale s'est effectuée sur l'appareil broncho-pulmonaire. Il n'observe jamais de signes radiologiques importants, mais des cicatrices fibro-crétacées d'un complexe ganglio-pulmonaire primaire, certaines scléroses, de simples exagérations des ombres hilaires.

2° L'ALLURE CLINIQUE DU SYMPTÔME.

Certains caractères contribuent à prêter une physionomie particulière aux tuberculoses atypiques :

— *Le facteur saisonnier* influe sur les manifestations de la tuberculose atypique qui surviennent principalement au printemps;

— Une *phase prodromique* précède toujours le début des syndromes mêmes paroxystiques, pendant laquelle des troubles provenant de l'intoxication bacillaire ont été ressentis par les malades (fatigue par exemple) ;

— L'*amaigrissement* est léger mais constant ;

— Le *faciès* est souvent pâle ou terne, quelquefois légèrement subictérique ;

— L'*état subfébrile* apparaît d'une manière constante dans l'état bacillaire chronique de M. BURNAND. La fièvre est modérée, allant de 37° le matin à 37°6 le soir. Chez la femme, il existe une élévation constante avant les règles. On ne découvre aucune lésion somatique pouvant expliquer cet état subfébrile.

3° LES TESTS TUBERCULINIQUES.

La *cuti-réaction simple* peut fournir des résultats intéressants mais ne témoigne que d'une *réaction cutanée*.

Une cuti négative, si elle est bien pratiquée, possède une grande valeur, mais non absolue. Mais une cuti fortement positive révèle avec certitude un état hyperallergique qui représente la condition essentielle de la plupart des syndromes paroxystiques de la tuberculose atypique.

Le « *Tuberculin-Test* » constitue pour M. JACQUELIN « le moyen de diagnostic le plus probant pour établir « la nature tuberculeuse d'un syndrome atypique, sous « réserve de le rechercher correctement ».

On prépare une solution de tuberculine brute de l'Institut Pasteur au 1.1.000°, diluée dans du sérum physiologique contenant 0 gr. 50 d'acide phénique %. On injecte sous la peau de la cuisse 5/10° de cm³ de cette solution préparée extemporanément, soit 1/2 milligramme de tuberculine brute. En l'absence de réaction, on pratique trois jours après une autre injection de

1 milligramme de tuberculine brute et au besoin après le même laps de temps, une troisième injection de 5 milligrammes. On note la température toutes les deux heures.

On observe des réactions locales, générales et focales :

— la *réaction locale* consiste en une réaction cutanée-congestive; elle peut être minime, mais quelquefois être caractérisée par un placard érythémateux important;

— la *réaction générale* se manifeste souvent par une élévation de la température de 3 à 4/10°. Exceptionnellement elle peut atteindre 2 degrés;

— la *réaction focale* ou *syndromique* est de beaucoup la plus intéressante. Les réactions syndromiques apparaissent le lendemain ou le surlendemain de l'injection, reproduisant ou exagérant le syndrome de tuberculose atypique. Pour M. JACQUELIN, une telle électivité apporte une preuve formelle de l'origine tuberculeuse des manifestations ainsi reproduites.

4° L'ÉVOLUTION.

Les accidents syndromiques paroxystiques (crise d'asthme par exemple) cèdent en général spontanément, mais ils récidivent constamment.

Dans certains cas, l'évolution peut aboutir à des complications pulmonaires classiques favorisées par des régimes diététiques erronés.

Cet argument, pour M. JACQUELIN, n'est que secondaire.

5° L'ÉPREUVE THÉRAPEUTIQUE.

« Quand on pense être en présence d'un cas de tuberculose atypique, il est indiqué de chercher la confirmation du diagnostic dans l'épreuve du traitement. »

L'or et la tuberculine sont des médications suffisamment actifs pour qu'ils soient considérés comme traitement d'épreuve.

A. La *chrysothérapie* a provoqué des résultats contradictoires suivant les auteurs. Elle est presque abandonnée en France dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Cependant, à petites doses, elle donne dans le traitement des syndromes tuberculeux atypiques, *d'excellents résultats*.

M. JACQUELIN emploie les sels d'or en injection intraveineuse ou intramusculaire à la dose hebdomadaire de 0 gr. 05 ou 0 gr. 10. Il obtient 75 % de sédations. Si les troubles réapparaissent, la reprise du traitement aurique conserve son efficacité. Une cure préventive peut être intéressante.

B. La *tuberculinothérapie* est d'une valeur de premier ordre pour MM. JACQUELIN et BURNAND. Elle est principalement utilisée en Suisse et en Allemagne dans le traitement de la tuberculose, sans provoquer d'incidents importants.

La conduite du traitement est délicate. Par voie sous-cutanée, on injecte de la tuberculine à doses progressives bi-hebdomadaires puis hebdomadaires. On doit surveiller de très près la tolérance du malade et éviter des réactions trop vives. Beaucoup de souplesse est nécessaire. La dose initiale, suivant l'importance du test tuberculinique, est de l'ordre du 10/1.000^e de milligramme ou du 1, 2 milligramme. La dose maxima est variable suivant les malades et suivant les auteurs; elle varie de 1 décigramme à 1 gramme de tuberculine brute.

Les résultats sont importants et atteignent 80 % de guérison. Au début du traitement, les injections provoquent des réactions pénibles dont l'intensité diminue avec la continuation du traitement.

C. *Les médications « spécifiques ».*

M. JACQUELIN proscrit les sérums dits « antituberculeux » type Jousset, mais conseille certains vaccins :

Le V.A.V., ou vaccin de VAUDREMER, émulsion stérile de voiles de bacilles de Koch en culture d'*Aspergillus fumigatus*, est employé à des doses faibles puis fortes.

L'*antigène méthylique* de NÈGRE et BOQUET, extrait alcoolique provenant de la filtration de bacilles de Koch tués et macérés dans l'alcool méthylique, est également utilisé à doses progressives, en solution diluée puis pur.

D. D'autres thérapeutiques enfin peuvent être intéressantes comme le *traitement dit de Charpy*.

M. JACQUELIN pense qu'une thérapeutique facilitant l'élimination de la toxémie bacillaire est indiquée dans certains cas. Il réhabilite le *cautère* et utilise l'*opothérapie hépatique*.

La *cure hygiéno-diététique* pratiquée en montagne, peut être conseillée chez quelques convalescents.

CHAPITRE IV

LE GRANULO-DIAGNOSTIC AU COURS DES PSYCHOSES PRIMITIVES

PREMIERE PARTIE

LE DIAGNOSTIC DES PSYCHO-ENCEPHALITES DE LA TUBERCULOSE ATYPIQUE

Comme nous le savons, l'origine tuberculeuse de certaines maladies mentales a été envisagée par de nombreux auteurs. Si cette étiologie a été attribuée à quelques psychoses à la fin du siècle dernier, elle a été circonscrite uniquement à la démence précoce vers 1930, date à laquelle la découverte du virus filtrant tuberculeux a donné un nouvel essor au problème. Mais les résultats obtenus ont été contradictoires et la question semble désintéresser actuellement la majorité des psychiatres.

M. HYVERT a pu dégager de ses nombreuses observations un faisceau de données convergentes qui tendent à indiquer que l'étiologie tuberculeuse s'applique à la plupart des psychoses primitives.

Traitant les déments précoces par la chrysothérapie, qui était alors d'actualité dans la tuberculose pulmonaire, M. HYVERT étend rapidement cette thérapeu-

tique à d'autres malades mentaux présentant certains symptômes cliniques communs (triade d'acuité, état subfébrile, pâleur, amaigrissement).

Déjà en 1939, il avait remarqué les excellents résultats obtenus chez des malades traités par la chrysothérapie et cardiazol, alors que les résultats étaient médiocres et transitoires chez des malades traités par le cardiazol seul.

La théorie des tuberculoses atypiques de MM. JACQUELIN et BURNAND lui a permis d'effectuer la synthèse de ses observations antérieures, sous le nom de « *psycho-encéphalites de la tuberculose atypique* ». Leur diagnostic n'offre actuellement aucun critère absolu et ne peut s'établir que par un ensemble de résultats convergents dont aucun, pris séparément, n'est spécifique, mais dont l'ensemble est troublant. Comme l'a écrit M. SERGENT, « le diagnostic de la tuberculose exige la concordance de l'ensemble des résultats fournis par la mise en œuvre de tous les procédés et moyens d'investigation ».

Ce sont :

1° *Les antécédents héréditaires et personnels* qui sont souvent des accidents tuberculeux mineurs.

2° *Le balancement psycho-somatique tuberculeux* décrit par M. le Professeur BARUK.

3° *Les psychoses subfébriles* observées par M. HYVERT qui a constaté chez certains malades mentaux une température subfébrile, quelquefois désarticulée, s'accompagnant d'une atteinte plus ou moins importante de l'état général. La disparition de cet état coïncide avec la guérison ou avec le passage à la chronicité.

4° *L'épreuve thérapeutique* qui est essentielle. La chrysothérapie a été employée depuis plus de vingt ans par M. HYVERT qui concluait, avant d'avoir eu connaissance de la conception des tuberculoses atypiques : « La

chrysothérapie bouleverse le pronostic des psychoses. » Mais ce traitement doit être appliqué avec persévérance. M. HYVERT emploie actuellement la tuberculine pour les malades auro-résistants ainsi que la méthode de CHARPY, le vaccin de VAUDREMER, l'antigène méthyllique, les sels de cuivre, le P.A.S., la disulone, l'huile de chaulmoogra.

5° *Les recherches anatomo-pathologiques* de M. MARCHAND qui, comme nous l'indiquions au début de cette étude, a montré des lésions banales inflammatoires, superposables aux lésions décrites dans les tuberculoses atypiques par M. BURNAND et ses collaborateurs.

6° *Le test tuberculinique* qui se montre positif dans plus de 75 % des cas. Encore faudrait-il tenir compte de l'anergie tissulaire de certains malades qui deviennent allergiques après électro-choc. M. le Professeur DELAY a bien montré le rôle du diencéphale dans de telles modifications.

7° *La sédimentation sanguine* qui a été étudiée par M. HENRY D'OLLIÈRES dans sa thèse inspirée par M. HYVERT.

L'augmentation de la vitesse de sédimentation indique la présence d'un état infectieux, après avoir éliminé certaines causes d'erreur.

M. HENRY D'OLLIÈRES conclut : « Il existe dans les psychoses primitives une forte proportion de malades ayant une vitesse de sédimentation accélérée. Nous en trouvons 88 %. » Les chiffres de sédimentation ont été d'autant plus modifiés que l'on se trouvait plus près du début de l'affection mentale. Il observe des vitesses de sédimentation particulièrement accélérées dans les psychoses paranoïdes, les mélancolies, les confusions. La vitesse de sédimentation est très souvent normale dans les psychoses anciennes, chroniques.

8° *Les réactions sérologiques de la tuberculose* qui demandent malheureusement un laboratoire bien outillé dont nous ne disposons pas. M. HYVERT et nous-même avons cependant pu étudier la séro-agglutination d'AR-LOING et COURMONT de malades atteints de psychoses diverses.

Nous ne saurions trop remercier une fois de plus M. le Professeur COURMONT qui a proposé de faire pratiquer ces examens dans son laboratoire de l'Institut Pasteur de Lyon.

Cette réaction consiste en l'agglutination, par le sérum de malades atteints de tuberculose, des cultures homogènes de bacilles de Koch sur pomme de terre en bouillon glycérimé. Elle est *spécifique* et présente une grande sensibilité. Nous avons étudié le pouvoir agglutinant, le pouvoir bactéricide, la déviation du complément.

En 1949, M. HYVERT et nous-même avons conclu : « L'examen de ces résultats montre que trente-cinq malades sur trente-huit (malades n'ayant aucun symptôme de lésion tuberculeuse) ont présenté une séro-agglutination positive. Ces chiffres extrêmement élevés confirment d'une manière éclatante le rôle important de l'imprégnation tuberculeuse atypique au cours des psychoses primitives, et renforcent la conception des psycho-encéphalites de la tuberculose atypique. »

9° *Certains examens de sang*, telle la formule d'ARNETH, dont la déviation à gauche est d'autant plus grande que le pronostic est plus mauvais. Cette déviation se rencontre dans les infections et dans diverses maladies.

M. HYVERT a également remarqué des modifications de la formule sanguine au cours des psychoses primitives (psychoses subfébriles en particulier) : polynucléose au début, mononucléose avec éosinophilie ensuite. Les modifications sont semblables à celles observées par

MM. BEZANÇON, de JONG et SERBONNES au cours de la poussée évolutive bacillaire.

10° *Le granulo-diagnostic* de MM. BENDA et URQUIA dont nous avons montré l'utilité pour le dépistage de la tuberculose. Le *granulogramme* est un miroir fidèle de l'imprégnation tuberculeuse. C'est ce granulo-diagnostic que nous allons maintenant envisager en psychiatrie.

Nous examinerons d'abord les résultats d'ensemble du granulogramme au cours de maladies mentales très nombreuses et très variées, et nous verrons son importance dans l'établissement du traitement étiologique et fonctionnel. Nous envisagerons ensuite la synthèse des « psycho-encéphalites de la tuberculose atypique » de M. HYVERT. Enfin nous montrerons, à l'aide de quelques observations, l'étroit parallélisme existant entre le granulogramme et l'état mental ainsi que leurs modifications provoquées par la thérapeutique.

DEUXIEME PARTIE

RESULTATS D'ENSEMBLE DU GRANULO-DIAGNOSTIC

1° RÉSULTATS GÉNÉRAUX.

Nous avons pratiqué un granulo-diagnostic systématique chez tous les malades du service et quelquefois des services voisins. Nous avons ainsi examiné près de quatre mille granulogrammes de malades atteints de troubles mentaux des plus divers et des plus variés. M. HYVERT et nous-même avons pu établir une statistique importante.

— *Dans les psychoses primitives récentes*, le granulogramme est pathologique dans 87 % des cas. La proportion est d'autant plus grande que le début est *récent*. Chez les malades anciens, chroniques, présentant un bel état physique, le granulogramme est normal.

Nous avons éliminé de nos statistiques tous les malades présentant des lésions tuberculeuses décelables cliniquement et radiologiquement.

Notre expérimentation a porté sur des confus, des délirants, des hallucinés, des schizophrènes, des mélancoliques, des maniaques, des périodiques, des anxieux, des pithiatiques, sur des malades présentant des états d'excitation ou de dépression plus ou moins atypique.

Ainsi nous avons donc envisagé des troubles mentaux extrêmement *polymorphes* qui englobent la *totalité des syndromes psychiatriques*. Parmi les psychoses les plus caractéristiques, nous avons constaté les pourcentages suivants : 100 % de granulogrammes pathologiques dans les cas de confusion mentale, 98 % dans les psychoses anxieuses simples, 94 % dans les démences précoces, 80 % dans les mélancolies, 70 %

dans les états pithiatiques simples, 56 % dans les manies, 47 % dans les états hallucinatoires.

— Dans les *psychoses d'étiologie connue*, troubles mentaux de la syphilis cérébrale, de l'alcoolisme, des tumeurs cérébrales, des psychoses colibacillaires, le granulogramme est normal.

— Dans la *psychasthénie*, le granulogramme est habituellement normal.

— Dans les *démences dites séniles*, le granulogramme est normal.

Cependant dans la *presbyophrénie*, nous avons très souvent observé un granulogramme pathologique.

Chez tous les malades atteints de tuberculose pulmonaire ou osseuse, le granulodiagnostic est toujours pathologique.

Un granulogramme normal élimine en principe, dans une psychose récente, toute étiologie tuberculeuse.

Nous avons, comme MM. BENDA et URQUIA, entrepris un *contrôle expérimental* de ces granulations. Nous avons injecté à des cobayes 2 centimètres cubes de sang de malades présentant un granulogramme pathologique. Nous avons examiné leurs granulogrammes en série. En 1949, M. HYVERT et nous-même avons publié nos premiers résultats : « Une semaine après l'in-
« jection de sang, le granulogramme du cobaye com-
« mence une marche vers le pathologique, qui appa-
« raît avec netteté sur un graphique. On voit tout
« d'abord régresser les polynucléaires neutrophiles de
« type normal, tandis que ceux du type intermédiaire
« augmentent. Un peu plus tard, les neutrophiles du
« type pathologique augmentent à leur tour. L'ensem-
« ble atteint un maximum et tend ensuite à revenir
« vers la normale. Il y a lieu de remarquer que les
« modifications les plus marquées se rencontrent avec
« le sang d'un malade à granulogramme très patho-
« logique. Ces faits nous confirment donc qu'il existe,

« dans le sang des malades atteints de psychoses primitives, un facteur susceptible de modifier le granulogramme du cobaye sain. Ce facteur est très vraisemblablement d'ordre toxique. L'absence d'infection chez les animaux en expérience en apportent la preuve. »

Pendant la durée de l'expérimentation, c'est-à-dire pendant deux ou trois mois, les cobayes se sont maintenus en parfaite santé. Depuis ils n'ont présenté aucune affection ni aucune autre modification de leurs granulogrammes.

Nous avons cru intéressant de comparer chez des malades les résultats du granulo-diagnostic avec ceux de certaines épreuves sérologiques, telle la séro-agglutination d'ARLOING et COURMONT. En 1941, M. HYVERT et nous-même avons conclu : « *La concordance du granulogramme et de la séro-agglutination* a été observée chez trente-deux malades sur trente-cinq. On ne peut guère ainsi nier que le granulogramme soit un fidèle témoin de l'imprégnation tuberculeuse.

2° TRIADE D'ACUITÉ.

L'étude du granulo-diagnostic est particulièrement impressionnante chez les malades présentant un ou plusieurs symptômes de la *triade d'acuité* décrite par M. HYVERT. Cette triade d'acuité, pouvant apparaître à n'importe quel moment de l'évolution de la psychose, comprend les éléments suivants : *confusion, anxiété, excitation*. Dans ce cas, divers diagnostics peuvent se poser tels que : manie confuse, psychose anxieuse, bouffée délirante, excitation maniaque.

Le granulo-diagnostic est alors extrêmement *pathologique*. Les autres épreuves du diagnostic sont également très positives.

3° DÉBUT DES PSYCHOSES.

Le granulodiagnostic est toujours pathologique au début de la majorité des psychoses primitives. Très souvent le granulogramme montre 50 ou même 70 % de polynucléaires neutrophiles de type pathologique. Un tel granulogramme ne se rencontre que dans les tuberculoses les plus évolutives et peut montrer ici l'importance du facteur toxique de la tuberculose atypique. Ainsi, contrairement à l'opinion classique, la *tuberculose n'est pas consécutive* à la maladie mentale ni à l'hospitalisation. Les psychoses primitives sont liées à une imprégnation tuberculeuse atypique dont l'intensité est surtout marquée dans la phase initiale.

Si le début est évident dans les cas aigus, spectaculaires, comme dans la confusion mentale aiguë, il est plus difficile à mettre en évidence dans les cas où l'apparition des troubles mentaux est insidieux. Les troubles du caractère, les troubles de la conscience morale existent souvent depuis un certain temps, lorsqu'un malade atteint de schizophrénie arrive à l'hôpital. Le début d'une psychose délirante hallucinatoire ou interprétative est aussi bien difficile à préciser.

Nous avons pu observer très près du début, des schizophrénies à évolution lente et torpide. A cette période existent toujours des phénomènes anxieux et les granulogrammes sont particulièrement pathologiques.

On conçoit ainsi tout l'intérêt du dépistage précoce au point de vue thérapeutique et pronostique, car c'est à cette période que le traitement se montre particulièrement actif.

4° EVOLUTION DES PSYCHOSES.

Ainsi le granulogramme, très pathologique au début des psychoses, tend à devenir *normal* lorsque la psy-

chose évolue vers la *guérison*. Ce parallélisme est frappant dans les cas de confusion aiguë.

Extrêmement pathologique à l'entrée du malade, le granulogramme devient intermédiaire, puis normal, à mesure que le ralentissement psychique, la désorientation, l'onirisme, l'agitation disparaissent.

Dans les autres psychoses primitives, l'évolution est identique mais se déroule sur un temps plus long.

Lors des *rechutes*, le granulogramme est *pathologique*.

Lorsque le granulogramme reste *pathologique*, l'état mental ne subit *aucun changement* ou ne présente que des améliorations légères et transitoires.

Les psychoses récentes, qui présentaient à leur début un granulogramme pathologique, n'ont *guéri* que lorsque leur granulogramme est devenu *normal*.

Cependant, dans les psychoses anciennes, le granulogramme peut devenir normal sans pour cela que l'état mental s'améliore. On peut admettre que l'imprégnation tuberculeuse a provoqué des lésions irréversibles. Le granulogramme est normal car l'imprégnation tuberculeuse a disparu, mais les lésions irréversibles persistent et la *maladie mentale* apparaît à ce stade comme une *séquelle*. Ce mécanisme est comparable à celui que l'on peut observer dans une tumeur blanche guérie, l'ostéo-arthrite tuberculeuse ayant provoqué une ankylose de l'articulation qui ne décèle plus de bacille.

Il est donc inutile de rechercher tout signe de tuberculose à ce stade d'état séquelle. On peut ainsi comprendre les *résultats contradictoires* des auteurs ayant essayé de montrer l'origine tuberculeuse des maladies mentales. Ils voulaient d'abord établir un diagnostic de *tuberculose classique*. De plus, ils s'adressaient le plus souvent à des malades anciens, à des déments précoces dont le diagnostic était posé depuis longtemps, c'est-à-

dire à des malades dont vraisemblablement toute trace de *tuberculose atypique* avait disparu. Ainsi s'expliquent, entre autre, les résultats négatifs obtenus par M. BEERENS qui recherchait le virus tuberculeux chez des vieux déments précoces, et ceux de M. GUIRAUD qui ne trouvait aucun bacille de Koch dans les ganglions des cobayes après inoculation de substance cérébrale d'hébéphréniques. Les recherches pourraient être reprises sur des bases nouvelles, mais leur réalisation est délicate.

5° PSYCHOSES PÉRIODIQUES.

Le granulogramme est toujours *normal* dans les périodes de *rémission*. Il est *pathologique* dans les *crises*. On ne peut pas ne pas être impressionné par une telle coïncidence qui se renouvelle automatiquement et que l'on rencontre dans beaucoup d'états cyclique (obs. n° 7).

Cependant le granulogramme des accès devient de moins en moins pathologique et il serait intéressant d'observer cette modification dans le temps chez un malade donné. On peut alors penser que le malade est plus sensible à de plus petites doses de toxine et qu'il se produirait alors un phénomène anaphylactique.

6° TRAITEMENT.

Le granulo-daignostic, fidèle témoin de l'imprégnation tuberculeuse, déterminera le traitement. La conduite thérapeutique est cependant très complexe et exige beaucoup de souplesse et de persévérance.

Au début des *psychoses*, le granulo-diagnostic est très *pathologique* et montre l'intensité de l'agression tuberculeuse atypique. Le traitement sera donc avant tout celui de la *tuberculose atypique*. Les sels d'or sont alors particulièrement indiqués, associés au besoin avec

la méthode de CHARPY. A cette période, la chrysothérapie se montre efficace et les électro-chocs seuls ne donnent que des résultats transitoires. Cependant, dans certains cas, l'agression tuberculeuse atypique peut disparaître spontanément, c'est ce qui explique alors les résultats de la thérapeutique convulsivante, sans autre thérapeutique étiologique.

Lorsqu'on *s'éloigne de la période initiale*, le granulogramme est moins pathologique en général, la thérapeutique étiologique seule s'avère de plus en plus insuffisante. Il faut alors s'adresser aux *thérapeutiques fonctionnelles* : thérapeutique convulsivante, psychothérapie, narco-analyse, rééducation pragmatique, etc.

Si la chrysothérapie persistante n'a provoqué aucune amélioration du granulogramme, on pourra s'adresser à d'autres thérapeutiques plus ou moins spécifiques. Le traitement étiologique sera maintenu au moins jusqu'à l'obtention d'un granulogramme normal. Des cures d'entretien peuvent être entreprises.

Si dans certains cas le granulogramme devient *rapidement normal*, dans d'autres au contraire le granulogramme reste pathologique, d'une *fixité désespérante*. On retrouve le même granulogramme à quelques éléments près à des mois d'intervalle (obs. n° 6). Quel que soit le traitement, traitement étiologique ou traitement fonctionnel, il n'y a aucune modification de l'état mental. C'est ce qui se produit dans presque tous les états paranoïdes. Ces formes rappellent étrangement ce que l'on observe chez certains malades atteints de méningo-encéphalite syphilitique. Quel que soit le traitement spécifique utilisé (impaludation, stovarsol, pénicilline), la sérologie reste constamment très positive.

Le granulo-diagnostic est souvent *normal* dans les psychoses *anciennes chroniques*. Toute trace d'imprégnation tuberculeuse a disparu. Il est donc inutile d'appliquer une thérapeutique étiologique. Une thérapeuti-

que uniquement fonctionnelle donnera alors d'excellents résultats. Il peut aussi être intéressant à cette période d'employer des médications hormonales de suppléance. L'imprégnation tuberculeuse ayant provoqué des lésions, des troubles endocriniens, que M. P. ABÉLY a bien mis en évidence chez les malades femmes.

Cependant dans de nombreux cas, l'imprégnation tuberculeuse a provoqué des lésions *irréversibles*. On conçoit ainsi tous les échecs thérapeutiques fonctionnels les plus variés.

Exceptionnellement, chez certains malades anciens, le granulogramme peut cependant être normal, alors que la clinique fait pressentir une étiologie tuberculeuse. M. HYVERT et nous-même avons ainsi été amenés, malgré ce granulo-diagnostic, à appliquer la chrysothérapie. Nous avons vu apparaître chez de tels malades un ou des éléments de la triade d'acuité, tandis que le granulogramme devenait intermédiaire puis pathologique. Il devenait normal lorsque l'état mental s'améliorait. Il s'agit d'une véritable *réactivation*, semblable à la réactivation de la sérologie observée dans la syphilis et obtenue par un traitement spécifique.

TROISIEME PARTIE

LE GRANULO-DIAGNOSTIC AU COURS DES PSYCHO-ENCEPHALITES DE LA TUBERCULOSE ATYPIQUE

Nous allons maintenant examiner les résultats du granulo-diagnostic au cours des différentes phases de l'évolution des « psycho-encéphalites de la tuberculose atypique ou larvée » de M. HYVERT.

Nous énumérerons brièvement les symptômes, les syndromes psychiatriques observés lors des différents stades de l'imprégnation tuberculeuse. Les *syndromes cliniques extrêmement polymorphes* apparaissent non comme des maladies véritables, mais comme des *manifestations à prédominance mentale d'une maladie somatique tuberculeuse*.

Le granulo-diagnostic témoin de l'imprégnation tuberculeuse conditionnera les divers traitements étiologiques, fonctionnels, psychologiques des psychoses primitives. Chez un malade récent dont le *granulogramme extrêmement pathologique* indique l'importance de l'imprégnation tuberculeuse, le traitement sera *uniquement étiologique*. Chez les malades plus anciens dont le granulogramme est *moins pathologique*, le *traitement étiologique sera associé à des traitements fonctionnels*. Aucune guérison, aucune amélioration durables ne seront obtenues avant l'obtention d'un granulo-diagnostic normal. Chez les malades anciens dont le granulogramme normal indique la disparition de l'imprégnation tuberculeuse, le traitement étiologique sera inutile.

SYNTHESE CLINIQUE EVOLUTION DES PSYCHOSES PRIMITIVES

1° PHASE DE DÉBUT.

De nombreux syndromes s'observent et comprennent au moins un des éléments de la *triade d'acuité* (confusion, anxiété, excitation). Le granulo-diagnostic est *toujours pathologique*. Le traitement sera avant *tout étiologique*. Les sels d'or seront spécialement indiqués et peuvent provoquer des réactions syndromiques. Au fur et à mesure de la disparition des signes psychopathiques, le granulogramme devient moins pathologique, puis intermédiaire et enfin normal. Le *granulogramme sera normal au moment de la guérison*. Ces manifestations parallèles du granulogramme et de l'état mental sont particulièrement évidentes lors des débuts brusques ou rapides.

Le début peut être BRUSQUE. C'est le cas des syndromes confusionnels aigus. Le granulogramme, extrêmement pathologique, est témoin d'une agressivité tuberculeuse importante. L'observation n° 3 est démonstrative.

Le début peut être RAPIDE. C'est le cas des syndromes suivants : bouffée délirante, excitation maniaque, manie confuse, mélancolie, psychose anxieuse. Il existe souvent une phase *prodromique* d'imprégnation tuberculeuse où se retrouvent des signes d'altération de l'état général (fatigabilité, anorexie, insomnie, température subfébrile).

Le début peut être LENT. Il existe alors un état d'obnubilation subconfusionnel ou d'excitation légère. L'anxiété est constante. Ces symptômes persistent une quinzaine de jours et font place aux signes de la psychose définitive.

Le début peut être INSIDIEUX. Nous venons précédemment d'insister sur l'importance du dépistage de cette forme de début.

2° PHASE ÉVOLUTIVE — PHASE D'INSTALLATION
ET PHASE D'ÉTAT.

Le granulogramme est encore pathologique, moins cependant que dans la phase de début. *L'imprégnation tuberculeuse* persiste, *moins intense*. Les réactions d'intolérance du système nerveux central sont moins vives et une nouvelle psychologie en rapport avec des troubles plus généraux s'élabore. Les symptômes aigus de la phase de début disparaissent et les signes d'une psychose bien définie commencent à apparaître. C'est ainsi par exemple qu'une évolution schizophrénique peut être envisagée à la phase d'installation (obs. n° 4) et que le diagnostic de schizophrénie peut être posé à la phase d'état (obs. n° 5).

L'état général est encore médiocre. Le malade reste pâle, amaigri, avec une température subfébrile présentant quelques crochets. La marche d'épreuve est positive.

Cette période s'accompagne quelquefois de poussées plus aiguës où réapparaissent les *symptômes d'acuité*; le granulogramme devient plus *pathologique*. Si une *amélioration* survient, le granulogramme devient intermédiaire puis *normal*.

Lors de la *guérison* le granulogramme est *normal*.

Le *traitement étiologique* devra toujours être utilisé avec persévérance. Il sera d'autant plus long que le début est plus ancien. Si les sels d'or ne provoquent aucune amélioration du granulogramme en quelques mois, d'autres thérapeutiques étiologiques devront être utilisées au moins jusqu'à *obtention d'un granulogramme normal*.

Le *traitement convulsivant* ou les comas insuliniques ne devront pas être négligés. Mais *aucune amélioration durable*, aucune guérison ne sera obtenue tant que le granulogramme restera *pathologique*. Les thérapeutiques convulsivantes et fonctionnelles se montreront de plus en plus actives lorsque le granulogramme deviendra intermédiaire puis normal.

3° PHASE DE CHRONICITÉ.

Les syndromes observés sont ceux de la nosographie psychiatrique. L'état général est excellent. Les signes cliniques d'imprégnation tuberculeuse, si cette imprégnation existe encore, sont très discrets.

Le granulogramme peut être pathologique ou normal selon la persistance ou la disparition de l'imprégnation tuberculeuse.

On conçoit ainsi tout l'intérêt thérapeutique et pronostique du granulo-diagnostic.

A. *Chronicité avec signes d'imprégnation tuberculeuse.*

L'état général est bon; la toxémie est bien tolérée. Le granulo-diagnostic est pathologique. Il peut exister de temps en temps des poussées aiguës (agitation, excitation) où le granulogramme se montre plus pathologique.

Le traitement étiologique sera indispensable et comportera toute une gamme de médications. Les modifications vers la normale du granulogramme seront lentes. Et une fois de plus nous ne saurions trop insister sur l'importance du traitement précoce qui se montre alors particulièrement rapide et efficace.

A cette phase, il faudra associer les thérapeutiques convulsivantes et fonctionnelles.

Comme dans la phase précédente, aucune amélioration durable ou aucune guérison ne sera obtenue tant que le granulogramme restera pathologique.

B. *Chronicité sans signes d'imprégnation tuberculeuse.*

L'état général est excellent. C'est le passage à la chronicité, bien décrit par les auteurs classiques.

Le granulogramme est *normal*. Le *traitement étiologique* est *inutile*.

Les troubles mentaux, provoqués par la tuberculose atypique maintenant disparue, évoluent pour leur propre compte. Ces troubles peuvent être réversibles ou non.

a) *Troubles réversibles — Persistance mentale morbide.*

Les thérapeutiques fonctionnelles donnent alors d'excellents résultats qui se manifestent après un électro-choc, après une visite, après une sortie prématurée, après une narcose. Le malade peut guérir rapidement, brusquement et complètement.

La connaissance de cette notion de persistance mentale morbide est capitale au point de vue pratique. Malheureusement, il est difficile de prévoir un tel état qui ressemble à celui de la chronicité vraie.

b) *Troubles irréversibles — Chronicité vraie.*

Les malades atteints de chronicité vraie constituent la majorité des malades de service de chronique.

Cependant ils peuvent encore présenter des poussées de tuberculose atypique. L'agent infectieux peut se transformer et provoquer des manifestations de tuberculose classique.

Le traitement fonctionnel essayera d'éviter un effondrement intellectuel trop important et sera fonction de la personnalité du malade.

QUATRIEME PARTIE

OBSERVATIONS

Nous ne voulons pas présenter ici des observations de clinique psychiatrique, ni décrire en détail les symptômes observés, ni nous livrer ensuite à de grandes discussions théoriques.

Notre but est de présenter quelques cas, choisis parmi tant d'autres, qui illustreront l'étroit parallélisme existant entre le granulogramme et l'état mental, ainsi que leurs modifications provoquées par la thérapeutique.

OBSERVATION N° 1

Psychose anxieuse simple

Mademoiselle H... Jacqueline, vingt et un ans, a été examinée pour la première fois le 6 décembre 1948 à une consultation de prophylaxie mentale.

Ses antécédents ne montrent aucune maladie grave. On décèle une anxiété constitutionnelle.

Le début semble remonter à trois ans par un amaigrissement progressif avec fatigabilité. Une anorexie d'apparition lente devient de plus en plus marquée et aggrave l'amaigrissement.

Depuis six mois se développe un état de dépression accompagnée de tristesse, de découragement, d'asthénie, d'irritabilité, d'insomnie. La malade présente quelquefois une sensation très nette de constriction laryngée et une anxiété de type pantophobique survenant principalement la nuit.

Cet état s'aggrave pendant les jours précédant les règles. Ce phénomène fréquent chez de nombreux malades s'accompagne presque toujours d'une légère élévation thermique. Cette malade a refusé de prendre régulièrement sa température.

Le granulogramme est très pathologique :

GN : 0; $G\pm$: 44; $G+$: 56

La malade est mise au repos et un traitement étiologique lui est appliqué : traitement de Charpy et chrysothérapie (0,10 g. de sels d'or intramusculaire par semaine). Les injections entraînent le lendemain une aggravation des troubles.

La possibilité d'un conflit familial ignoré fait pratiquer le 7 février 1949 une narco-analyse exploratrice qui ne montre aucune abreaction.

Le 23 mars 1949, on note une amélioration importante. La malade mange mieux mais son amaigrissement persiste. Encore déprimée, elle n'est cependant plus anxieuse. Son granulogramme est normal : GN : 50; $G\pm$: 46; $G+$: 4.

Le 21 mai 1949, on constate une tendance à la rechute. L'anxiété réapparaît. La malade ne suit plus régulièrement son traitement. Le granulogramme est pathologique :

GN : 24; $G\pm$: 52; $G+$: 24

Le 22 août, la malade revient à la consultation. La rechute est complète, elle a abandonné tout traitement. Son granulogramme est pathologique : GN : 17; $G\pm$: 31; $G+$: 52.

Le traitement de Charpy et les sels d'or intramusculaires sont repris.

Le 8 décembre 1949, une amélioration psychique est importante. Il n'existe plus ni anxiété, ni dépression. L'état physique cependant reste meilleur; l'amaigrissement persiste; l'appétit est faible. Le granulogramme est un peu moins pathologique :

GN : 22; $G\pm$: 32; $G+$: 46

Un mois plus tard, l'amélioration se poursuit, le poids augmente, l'appétit revient.

Le traitement est poursuivi à l'aide de suppositoires d'allochrysine (0,10 g.) à raison d'un par semaine et de Recto —P— Caltyl D.

Le 1^{er} mai 1950, la malade est complètement transformée. Elle est gaie, enjouée. Son état physique est excellent.

Elle a repris une activité normale. Son granulogramme est normal : GN : 68; $G\pm$: 26; $G+$: 6.

Un an plus tard, l'amélioration se maintient.

En résumé, il s'agit d'un état dépressif et anxieux lié à un état physique déficient antérieur à la dépression. Le granulogramme est pathologique.

Un premier traitement de l'imprégnation tuberculeuse atypique entraîne en trois mois une amélioration importante. Le granulogramme est normal.

L'arrêt du traitement est suivi assez rapidement d'une rechute. Le granulogramme est pathologique.

Un nouveau traitement entraîne plus lentement une amélioration que la poursuite du traitement transforme en guérison. Le granulogramme est normal.

OBSERVATION N° 2

Psychose anxieuse avec obsessions-phobies

Madame P... Marie-Thérèse, vingt-huit ans, institutrice, a été examinée pour la première fois, le 13 juin 1949, à une consultation de prophylaxie mentale.

Ses antécédents ne montrent aucune maladie grave. C'est une déprimée et une anxieuse constitutionnelle.

On note depuis deux mois un amaigrissement progressif avec fatigabilité ainsi qu'un arrêt des règles.

En même temps s'est développé un état de dépression accompagné de découragement, d'asthénie, d'irritabilité, d'insomnie rebelle entrecoupée de cauchemars. Il existe une anxiété de type pantophobique.

Ses obsessions sont de nature religieuse. Elles portent sur les confessions et les oublis rituels. Dans ses confessions, elle oublie des péchés importants. Aussi lorsqu'elle vient de se confesser, retourne-t-elle voir le prêtre pour une nouvelle confession et ne sait plus ce qu'elle a oublié. Elle cherche avec lui et ne trouve pas.

Son axiété augmente. Les paroles rassurantes du prêtre ne la calment que très momentanément. Elle revient chez elle puis retourne à l'église. Elle lasse la patience du prêtre et va s'adresser à un autre.

La malade projette ses doutes obsédants dans le passé. Ses confessions antérieures ont été incomplètes, ses devoirs religieux ont été souvent mal accomplis. Elle a peur d'être damnée.

Tout travail intellectuel devient impossible. Elle obtient un congé de longue durée.

La médiocrité de l'état général (amaigrissement, pâleur, asthénie, anorexie) oriente vers la possibilité d'une imprégnation tuberculeuse atypique.

Le granulogramme est d'ailleurs très pathologique :

GN : 17; $G\pm$: 48; $G+$: 35

Un traitement étiologique est appliqué : méthode de Charpy et chrysothérapie (une injection intramusculaire hebdomadaire de 0,10 g. de sels d'or).

Les premières injections de sels d'or entraînent des réactions syndromiques importantes; pendant deux jours, elle présente une anxiété incoercible, des doutes persistants, une insomnie absolue. Le simple repos au lit calme ces réactions.

Le traitement est poursuivi sans interruption.

Le 18 juillet 1949, on constate une légère diminution de l'anxiété. Le granulogramme est moins pathologique :

GN : 18; $G\pm$: 62; $G+$: 20

Le 12 septembre, la malade est moins anxieuse. Les réactions obsédantes se montrent plus rares. Le granulogramme montre cependant une petite tendance à la rechute :

GN : 20; $G\pm$: 48; $G+$: 32

Le 26 septembre, c'est-à-dire après trois mois de traitement, les règles réapparaissent. Elle est beaucoup moins anxieuse. Il n'existe plus d'insomnie. L'état physique commence à s'améliorer.

La malade est perdue de vue pendant quelques mois. Elle poursuit cependant son traitement aurique jusqu'en février 1951, c'est-à-dire pendant huit mois.

Le 3 mars 1951, la malade revient à la consultation. L'amélioration est considérable. L'état physique est excellent. Il n'y a plus de crises anxieuses, plus d'obsessions qui sont maintenant critiquées avec une certaine sévérité. L'état constitutionnel demeure

Le granulogramme est normal :

GN : 59; $G\pm$: 29; $G+$: 12

La malade demande à reprendre son activité d'institutrice. Elle n'a pas eu de rechute depuis cette époque.

En résumé, il s'agit d'un état anxieux avec obsessions dont le début a coïncidé avec une déficience de l'état général, survenant chez une anxieuse constitutionnelle. Le granulogramme est pathologique.

La malade suit régulièrement son traitement qui se montre rapidement actif. Les raptus anxieux, les obsessions diminuent d'intensité puis disparaissent. L'état physique s'améliore aussi progressivement. Le granulogramme devient intermédiaire puis normal.

Cette institutrice peut reprendre en quelques mois son activité antérieure. Le granulogramme se maintient normal.

OBSERVATION N° 3

Psychose à début brusque

Monsieur A... Pierre, trente-neuf ans, éleveur, présente brusquement après un court voyage, un état *confusionnel* qui nécessite immédiatement son hospitalisation à Clermont le 29 octobre 1949.

Ses antécédents personnels ne montrent aucune maladie grave, mais des bronchites à répétition et un état de patraquerie bien net aux changements de saisons.

Voici le certificat immédiat de M. Claude POTTIER : « Est atteint de confusion mentale avec désorientation dans le temps et dans l'espace. Agitation verbale et motrice. Désordre des idées et des actes. A maintenir en traitement. »

Son extrême agitation, sa rapidité du pouls, son anurie font craindre à l'entrée une évolution vers un délire aigu; du sérum chaud intraveineux et de la pénicilline sont prescrits pendant une dizaine de jours.

Les modifications du granulogramme chez ce malade sont expérimentales. M. HYVERT a pu voir ce malade quelques heures après le début de son état confusionnel. A ce moment, le granulogramme était normal : GN : 65; $G\pm$: 24; $G+$: 11, les modifications granulaires ne pouvant être immédiatement provoquées par la brusque toxémie tuberculeuse. Ce n'est que quelques jours plus tard, le 6 novembre 1949 que le granulogramme est devenu extrêmement pathologique (GN : 5; $G\pm$: 24; $G+$: 71), indiquant bien l'intensité de cette toxémie tuberculeuse. A cette période l'électro-choc ne provoque aucune modification de l'état mental. Le gâtisme est même constaté le lendemain.

Le traitement étiologique est mis en œuvre à partir du 9 novembre : tuberculine pendant une courte période (un mois), puis sels d'or (myoral : 1 cm³ par semaine) associés au traitement de Charpy.

L'agitation confusionnelle se transforme en agitation type maniaque, à thème mystique. Le malade devient moins turbulent, moins insomniaque. Il commence progressivement à s'alimenter seul, puis à prendre ses repas dans la salle à manger. Les visites provoquent moins d'incidents. Quelques électro-chocs entraînent des périodes de calme de plus en plus longues.

Parallèlement les granulogrammes deviennent de moins en moins pathologiques. Le 12 novembre 1949, celui-ci montre une marche très nette vers la normale : GN : 27; $G\pm$: 33; $G+$: 30, et reste pendant quelque temps dans la même zone pathologique mais voisine du secteur intermédiaire.

Le 28 novembre 1949 :

GN : 44; $G\pm$: 27; $G+$: 29

Le 6 janvier 1950 :

GN : 43; $G\pm$: 28; $G+$: 29

Le 20 février 1950 :

GN : 41; $G\pm$: 34; $G+$: 25

Le 23 février 1950, le malade sort. Il n'est plus agité. Peut-être est-il encore un peu euphorique et a-t-il la parole facile.

Son traitement aurique continue. Le malade est suivi.

Ses granulogrammes successifs montrent une évolution vers la normale.

Le 15 mai 1950, le granulogramme est normal :

GN : 54; $G\pm$: 30; $G+$: 16

ainsi que le 17 octobre 1950 :

GN : 74; $G\pm$: 16; $G+$: 4

c'est-à-dire un an après son accès confusionnel. Son état physique est magnifique et malgré des travaux importants, il n'est pas fatigué. Son état mental ne montre aucune séquelle pathologique. Il mène à bien son élevage.

En résumé, il s'agit d'un état confusionnel puis maniaque. Le premier granulogramme établi le jour du début de son accès est normal. Les granulogrammes suivants deviennent très pathologiques, indiquant l'intensité de la toxémie tuberculeuse causale. Ces modifications sont superposables à celles observées chez le cobaye après inoculation.

Le sujet a maintenant repris ses occupations. Le granulogramme est normal. Aucune rechute, ni aucune modification du granulogramme n'ont été constatées depuis.

OBSERVATION N° 4

Psychose à la phase d'installation

Madame C... Madeleine, vingt-deux ans, entre dans le service le 13 mai 1948. Le début semble remonter à deux mois par l'apparition d'un amaigrissement progressif puis d'une anxiété de plus en plus vive avec raptus anxieux et insomnie. Il existe en plus quelques idées délirantes mal systématisées à base interprétative.

A l'entrée, elle présente une vive anxiété, des idées délirantes de damnation et de persécution, des troubles du cours de la

pensée, quelques bizarreries de la mimique. Sa température est légèrement au-dessus de la normale.

Sa vitesse de sédimentation sanguine est accélérée (25 %).

Son granulogramme est pathologique :

GN : 11; $G\pm$: 34; $G+$: 55

Un traitement étiologique comporte la méthode de Charpy et la chrysothérapie (1 cm³ de myoral hebdomadaire).

L'évolution morbide se fait vers un état maniaque atypique avec des idées délirantes éroto-mystiques. On note des bizarreries du comportement et de la mimique.

Pendant cette période, les électro-chocs transforment l'excitation intellectuelle en agitation incoercible.

Pendant trois mois, les granulogrammes successifs restent pratiquement sans changement et oscillent dans la même zone pathologique.

Le 27 mai 1948 :

GN : 8; $G\pm$: 51; $G+$: 41

Le 3 juin 1948 :

GN : 2; $G\pm$: 42; $G+$: 56

Le 1^{er} juillet 1948 :

GN : 5; $G\pm$: 41; $G+$: 54

A partir du 10 juillet 1948, une ébauche d'amélioration du granulogramme, qui s'était déjà manifestée, se reproduit et se poursuit sans interruption. Les électro-chocs sont repris et entraînent un calme de plus en plus durable.

La malade sort très améliorée le 28 août 1948.

Le 10 juillet 1948 :

GN : 8; $G\pm$: 50; $G+$: 42

Le 1^{er} août 1948 :

GN : 4; $G\pm$: 56; $G+$: 40

Le 9 août 1948 :

GN : 21; $G\pm$: 48; $G+$: 31

Le 6 septembre 1948 :

GN : 32; $G\pm$: 40; $G+$: 28

La malade est suivie au dehors. Son état mental continue à s'améliorer. Il n'existe plus d'anxiété, plus d'excitation intellectuelle, plus aucun trouble du cours de la pensée. L'état physique devient meilleur.

Le traitement étiologique est poursuivi: le granulogramme continue sa progression vers la normale.

Le 9 novembre 1948 :

GN : 35; $G\pm$: 41; $G+$: 24

La malade engraisse et reprend une vie absolument normale. Sa famille considère que son équilibre psychique est meilleur qu'avant sa maladie.

Le granulogramme est normal le 30 avril 1948 :

GN : 52; $G\pm$: 39; $G+$: 9

En résumé, il s'agit d'un état subaigu d'allure schizophrénique avec idées délirantes mal systématisées, troubles du cours de la pensée et anxiété vive sans teinte mélancolique. Cet état a débuté par une atteinte marquée de l'état général. Le granulogramme était pathologique. L'électro-choc n'a fait qu'aggraver cet état tant que le granulogramme est resté très pathologique.

Le traitement de l'imprégnation tuberculeuse atypique a entraîné une marche du granulogramme vers la normale. L'action de l'électro-choc a été alors immédiate et définitive.

Après normalisation du granulogramme, l'état physique et l'état mental de la malade semblent excellents.

OBSERVATION N° 5

Psychose à la phase d'état — Schizophrénie guérie

Mademoiselle M... Elizabeth, vingt-sept ans, entre dans le service le 20 août 1946 après un séjour de six mois en maison de santé et de quelques mois dans un service de psychiatrie des

Hôpitaux de Paris. L'unique diagnostic de tous les médecins a été : *schizophrénie*. Les traitements antérieurs appliqués (électro-chocs, narco-analyses) ont été sans résultats.

Ses antécédents familiaux sont chargés. Sa mère est déséquilibrée; son frère, schizophrène, est interné.

A l'entrée dans le service, on note des bizarreries de la mimique, de la bradypsychie, de la bradycinésie, une indifférence profonde. Il n'y a aucun contact avec l'interlocuteur. Il existe une importante dissociation intellectuelle ainsi que des idées délirantes mal systématisées à contenu mystique.

Son état physique est médiocre, elle a beaucoup maigri. Sa température est normale.

Sa vitesse de sédimentation sanguine est de 8 %.

Son granulogramme est pathologique le 22 août 1946 :

GN : 3; $G\pm$: 69; $G+$: 28

Un traitement étiologique comporte le traitement de Charpy et la chrysothérapie (une injection hebdomadaire de 0,10 g. de sels d'or).

Au début, le traitement semble provoquer une légère amélioration. Le contact est meilleur avec l'interlocuteur; la malade semble s'intéresser à l'entourage.

Le granulogramme est moins pathologique le 27 septembre 1946 : GN : 30; $G\pm$: 54; $G+$: 16.

Cette amélioration de l'état mental reste ensuite stationnaire. Le granulogramme est cependant du type intermédiaire le 20 novembre 1946 : GN : 30; $G\pm$: 60; $G+$: 10.

La malade devient hostile et refuse de se lever. Elle se dit en fer. Le granulogramme redevient pathologique le 30 décembre 1946 : GN : 28; $G\pm$: 52; $G+$: 20.

Quelques électro-chocs pratiqués pour essayer d'obtenir un meilleur contact sont sans résultats. Elle reste toujours aussi hostile et inactive.

Les sels d'or sont remplacés par la tuberculine le 21 décembre 1946, à la dose de un demi-milligramme. Le 29 janvier 1947,

on arrête le traitement à la dose de un centigramme, car la malade semble fatiguée.

L'état mental est sans changement. Le granulogramme s'améliore très légèrement le 26 janvier 1947 :

GN : 30; $G\pm$: 57; $G+$: 13

On reprend les injections de sels d'or intramusculaires et on continue le traitement de Charpy. L'état mental est sans changement. Le granulogramme reste stationnaire le 2 mars 1947 :

GN : 13; $G\pm$: 67; $G+$: 20

On adjoint alors l'huile soufrée aux sels d'or. Le granulogramme devient rapidement normal. Le 8 avril 1947 :

GN : 52; $G\pm$: 35; $G+$: 13

Il reste normal un mois après, le 5 mai 1947 :

GN : 51; $G\pm$: 43; $G+$: 6

Les sels d'or sont continués.

L'état mental reste sans changement mais quelques électrochocs entraînent pour la première fois une légère amélioration. Le contact est meilleur, la malade s'intéresse à l'entourage et à la famille. Il n'existe plus de bizarrerie de la mimique, plus de bradypsychie, plus de bradycinésie. Une petite activité devient possible.

Cependant il persiste un fond d'hostilité, une demi-méfiance et quelques idées délirantes mystiques qui sont difficilement exprimées. La dissociation intellectuelle semble avoir en grande partie disparue. Les divers granulogrammes se maintiennent normaux. Quelques nouveaux électrochocs n'entraînent plus aucune modification. Une narco-analyse pratiquée le 20 août 1947, c'est-à-dire un an après son entrée dans le service, montre une réaction émotive intense vis-à-vis de sa mère. Celle-ci est convoquée; la malade se transforme au cours de la conversation avec sa mère, montre un intérêt considérable pour sa famille, parle de sa sortie, et n'objective aucune idée délirante. Une tentative de sortie pratiquée le 21 octobre 1947, est suivie en huit jours d'une reprise entièrement normale de toute activité psychologique.

Les granulogrammes restent normaux.

La malade, placée à Paris comme gouvernante d'enfants, donne toute satisfaction. Elle écrit des lettres cohérentes dans un style alerte. Il n'existe aucune tendance à la rechute jusqu'à ce jour.

En résumé, il s'agit d'une schizophrène traitée antérieurement sans succès par l'électro-choc et la narco-analyse. Un granulogramme pathologique entraîne un traitement de l'imprégnation tuberculeuse atypique qui ne se modifie que lentement. Dès que le granulogramme devient normal, l'électro-choc entraîne une amélioration qui, insuffisante, est complétée par une narco-analyse et une reprise de la vie sociale. Après quatre ans, l'amélioration se poursuit. La malade mène une vie absolument normale. Le granulogramme est normal.

OBSERVATION N° 6

Psychose chronique avec signes d'imprégnation tuberculeuse

Mademoiselle D... Léone, vingt ans, sans profession, entre à l'hôpital de Clermont le 6 janvier 1948. Voici le certificat immédiat de M. LE MAUX : « Paraît atteinte de schizophrénie; mutisme, inertie psychique, mimique discordante, moues, froncement des sourcils, indifférence, résistance à l'examen physique; aurait présenté des phénomènes d'excitation à l'hôpital. A admettre. »

Cette malade arrive dans le service le 24 janvier 1948. Sa vitesse de sédimentation est accélérée, son granulogramme est pathologique : GN : 8; $G\pm$: 26; $G+$: 66.

Le traitement étiologique de la tuberculose atypique est immédiatement mis en œuvre. Mais nous allons voir que les granulogrammes successifs, quels que soient les traitements, sont d'une désespérante fixité. L'état mental n'a subi aucun changement depuis l'arrivée de la malade dans le service. C'est une hébéphrénique sans catatonie ni stéréotypie. Elle présente cependant quelquefois des impulsions. Elle est pratiquement inactive et indifférente; elle n'écrit jamais à ses parents qui l'ont d'ailleurs abandonnée.

Ses antécédents personnels et familiaux sont mal connus. A la radio, elle présente une exagération de la trame hilaire principalement à droite.

On utilise d'abord les sels d'or intramusculaires : 0,10 g. par semaine en une seule injection (myoral : 1 cm³). Aucune modification de l'état mental ne se produit. Les électro-chocs sont sans effet durable : peut-être entraînent-ils pendant un ou deux jours une petite activité. Les granulogrammes successifs restent identiques.

Le 26 avril 1948 :

GN : 5; G± : 12; G+ : 83

Le 7 mai 1948 :

GN : 4; G± : 14; G+ : 82

Le myoral est arrêté le 27 mai 1948.

Un traitement à la tuberculine est commencé le 27 mai à la dose de 1/10^e de milligramme et se termine après 50 injections, le 16 décembre, à la dose de 30 centigrammes. Aucun accident ne s'est produit.

Le grano-diagnostic et l'état mental ne subissent aucune modification.

Le 5 juin 1948 :

GN : 3; G± : 21; G+ : 76

Le 10 juillet 1948 :

GN : 2; G± : 22; G+ : 76

Le 5 novembre 1948 :

GN : 5; G± : 18; G+ : 77

On associe à ces deux traitements le stérogyl à fortes doses : deux ampoules buvables de stérogyl 15 hydro-alcoolique par semaine pendant cinq mois, puis une ampoule par semaine pendant encore trois mois. On donne en même temps, par voie buccale, 2 grammes par jour de sels de chaux insolubles, poudre type de Ferrier, et de la vitamine C.

Le 23 décembre 1948, on essaye les sels de cuivre à raison de deux injections intraveineuses par semaine (dicuprène : 5 cm³)

pendant dix semaines. Le granulo-diagnostic semble s'améliorer. L'état mental reste stationnaire.

Le 29 janvier 1949 :

GN : 12; $G\pm$: 28; $G+$: 60

Le 28 février 1949 :

GN : 18; $G\pm$: 38; $G+$: 44

Le 17 mars 1949, on reprend les sels d'or à doses plus fortes (deux injections intramusculaires hebdomadaires de 0,10 g.) pendant six semaines, c'est-à-dire jusqu'au 5 mai 1949.

Le granulogramme redevient pathologique comme au début.

Le 15 mars 1949 :

GN : 7; $G\pm$: 24; $G+$: 69

Le 22 avril 1949 :

GN : 1; $G\pm$: 24; $G+$: 75

Une séro-agglutination d'ARLOING et COURMONT, pratiquée dans le laboratoire de M. le Professeur COURMONT, a montré, à cette période, les résultats suivants :

Pouvoir agglutinant du sérum : + 1/40;

Déviati on du complément : 0.

Le 26 mai 1949, on reprend les sels de cuivre à raison de deux injections intraveineuses par semaine de cupralène (0,25 g.), puis de dicuprène (5 cm³) jusqu'au 29 septembre 1949, soit quarante-deux injections. Le granulogramme est un peu moins pathologique.

Le 5 septembre 1949 :

GN : 16; $G\pm$: 29; $G+$: 55

Le 5 octobre 1949 :

GN : 25; $G\pm$: 42; $G+$: 33

L'état mental est sans changement.

Le 16 octobre 1949, on reprend les sels d'or jusqu'au 14 août 1950 : trente-neuf injections de myoral (1 cm³ par semaine) puis crisalbine (0,02 g. deux fois par semaine) jusqu'au 23 octobre 1950.

Le granulogramme reste dans la même zone pathologique.

Le 26 décembre 1949 :

GN : 6; $G\pm$: 28; $G+$: 66

Le 7 mars 1950 :

GN : 11; $G\pm$: 20; $G+$: 69

Le 20 octobre 1950 :

GN : 10; $G\pm$: 35; $G+$: 55

On entreprend alors un traitement au vaccin de Vaudremer (V.A.V.). On commence le 18 novembre par l'injection de 1/4 de cm³ de solution faible et tous les cinq jours on pratique une nouvelle injection à dose plus forte. On arrête le traitement le 26 février 1951 après la quatrième injection de 2 cm³ de solution forte.

Le granulogramme devient d'abord moins pathologique; le 19 janvier 1951 : GN : 16; $G\pm$: 34; $G+$: 50; puis revient dans la même zone le 1^{er} mars 1951 :

GN : 8; $G\pm$: 28; $G+$: 64

Depuis le 10 mars 1951, on utilise la disulone à la dose journalière de douze comprimés à 0,01 g.

Le granulogramme devient moins pathologique le 8 avril : GN : 18; $G\pm$: 34; $G+$: 48; puis revient comme toujours dans la même zone pathologique le 20 avril 1951 :

GN : 6; $G\pm$: 34; $G+$: 60

En résumé, il s'agit d'une hébéphrénique dont ni l'état mental ni le granulogramme n'ont subi aucune amélioration depuis son entrée dans le service, il y a plus de trois ans, malgré tous les efforts thérapeutiques. Le granulogramme reste constamment pathologique et se maintient identique à quelques éléments près. Au début de chaque nouveau traitement étiologique, on peut constater une légère et momentanée amélioration. Il s'agit donc d'une malade chronique présentant des signes d'imprégnation tuberculeuse et peut-être pouvons-nous espérer qu'une nouvelle thérapeutique étiologique active modifiera cette désespérante fixité.

OBSERVATION N° 7

Etat cyclique

Madame M... Berthe, trente-deux ans, entrée à l'hôpital psychiatrique de Clermont le 16 avril 1941, venant de Villejuif. Voici le certificat de transfert de M. TEULIE : « Est atteinte de démence *hébéphrénocatatonique*. Peut être transférée. »

Elle a été internée pour la première fois le 23 novembre 1940 à Sainte-Anne pour « confusion mentale atypique, avec bradypsychie, désorientation, imprécision des idées et des souvenirs, hallucinations auditives et cénesthésiques, bizarrerie de l'attitude et du comportement » (X. ABÉLY).

A son entrée dans le service, elle présente un mutisme absolu, une attitude figée et raidie, quelques fibrillations, une conservation prolongée, des attitudes imposées, un gâtisme complet.

On ne note aucun antécédent personnel important si ce n'est une appendicectomie et une ovariectomie unilatérale. Sa mère est morte peu de temps après sa naissance de tuberculose pulmonaire.

Sa température désarticulée, sa vitesse de sédimentation accélérée, son test tuberculinique positif (réaction syndromique importante avec agitation intense et gâtisme profond) nous orientent vers une étiologie tuberculeuse atypique. A cette époque, le granulodiagnostic n'existait pas.

Un traitement étiologique lui est immédiatement appliqué, associé quelque temps après à un traitement convulsivant.

La thérapeutique étiologique a consisté en injections de sels d'or alternés avec la tuberculine jusqu'en 1947, d'antigène méthyllique de septembre 1947 à avril 1948, de sels de cuivre pendant six mois en 1949, du vaccin de Vaudremer (V.A.V.) d'avril 1950 à décembre 1950. Actuellement, depuis mars 1951, la malade est traitée par des sels d'or intraveineux et par la disulone per os.

La thérapeutique convulsivante a été obtenue à l'aide du cardiazol à partir de juin 1941 et à l'aide de l'électro-choc depuis avril 1942.

Ces traitements font disparaître la catatonie continue qui est remplacée par des accès de catatonie entrecoupés de périodes de calme et de lucidité complète. Lors de ces accès, la malade est agitée, bruyante, grossière, gâteuse et impulsive. Elle présente des troubles importants du cours de la pensée, des stéréotypies de gestes. Lors de ses périodes de calme, elle est lucide, sans dissociation intellectuelle, sans troubles délirants ou hallucinatoires, elle est travailleuse, affective et envisage l'avenir d'une manière normale.

Le rythme de ses accès se modifie progressivement. Les périodes d'agitation catatonique deviennent de moins en moins fréquentes et de moins en moins intenses. Les périodes de calme et de lucidité complète sont ainsi de plus en plus longues.

L'étude des granulo-diagnostics en séries chez cette malade est des plus troublantes. Le granulogramme est toujours pathologique dans les accès catatoniques, il est toujours normal dans les périodes de calme. Les modifications du granulo-diagnostic laissent prévoir les modifications de l'état mental. Si le granulogramme, pathologique, devient intermédiaire ou même normal, l'accès catatonique touche à sa fin. Si le granulogramme, normal, devient intermédiaire ou même pathologique, la période de calme se termine. Ces modifications cycliques du granulo-diagnostic et de l'état mental sont infaillibles et ont toujours été vérifiées.

Nous aurions pu indiquer les modifications du granulo-diagnostic lors d'un accès ou d'une période de calme. Nous avons jugé préférable d'examiner les modifications sur un temps assez long, pendant l'année 1947, par exemple.

A la fin de 1946, elle est calme et travailleuse. Le jour de Noël, elle sort chez une infirmière. Son granulogramme est normal le 30 décembre 1946 : GN : 66; $G\pm$: 30; $G+$: 4.

Le 7 janvier 1947, elle devient troublée. Deux électro-chocs, l'un le 14, l'autre le 24 janvier, ne provoquent aucune modification. Ses granulogrammes sont pathologiques.

Le 24 janvier :

GN : 13; $G\pm$: 54; $G+$: 33

Le 14 février :

GN : 22; $G_{\pm}$: 42; G_{+} : 36

Le 3 avril 1947, son granulogramme est normal .

GN : 71; $G_{\pm}$: 23; G_{+} : 6

Son agitation cesse spontanément sans électro-choc le 6 avril. A nouveau elle est calme et s'occupe.

Le 20 mai, son granulogramme devient intermédiaire :

GN : 38; $G_{\pm}$: 53; G_{+} : 9

et laisse prévoir une rechute qui se produit le 30 mai. Elle traverse une période assez longue d'agitation catatonique que les électro-chocs ne modifient pas. Son granulogramme se maintient pathologique.

Le 3 juin :

GN : 11; $G_{\pm}$: 62; G_{+} : 27

Le 29 août :

GN : 12; $G_{\pm}$: 72; G_{+} : 16

Le 22 septembre :

GN : 32; $G_{\pm}$: 48; G_{+} : 20

Le 4 octobre, son granulogramme devient intermédiaire et laisse envisager une amélioration. Le 6 octobre, un électro-choc atténue son agitation. Elle se lève deux jours après et travaille pendant quelques jours.

Le 30 octobre, une rechute se produit et son agitation catatonique persiste jusqu'au début de l'année 1948. Son granulogramme est intermédiaire le jour de sa rechute :

GN : 4; $G_{\pm}$: 80; G_{+} : 16

il se maintient pathologique au début de l'année 1948.

Le 9 décembre :

GN : 8; $G_{\pm}$: 75; G_{+} : 17

Le 15 décembre :

GN : 22; $G_{\pm}$: 62; G_{+} : 16

Le 27 décembre :

GN : 12; $G_{\pm}$: 68; G_{+} : 20

En résumé, il s'agit d'une hébéphréno-catatonie à début brusque, confusionnel. La thérapeutique a transformé cette catatonie continue en accès d'agitation catatonique intermittents admettant entre eux des rémissions de plus en plus longues. Le granulogramme est toujours pathologique lors des rechutes, il est toujours normal lors des rémissions. Les modifications du granulogramme permettent de prévoir les modifications de l'état mental. La thérapeutique n'a pas encore réussi à faire disparaître complètement les rechutes.

CONCLUSIONS

I. — Depuis longtemps de nombreux auteurs avaient remarqué que les granulations des polynucléaires neutrophiles étaient augmentées en nombre et en volume, au cours de certains états infectieux ou toxiques. MM. BENDA et URQUIA ont constaté, par des recherches cliniques et expérimentales, que ces modifications granulaires ne sont nulle part ni aussi constantes ni aussi durables que dans la tuberculose. Aussi ont-ils établi un *granulo-diagnostic* de la tuberculose, qui donne des renseignements précis, avant toute autre épreuve biologique. Pour interpréter les résultats, ils utilisent le *granulogramme*, formule complète des polynucléaires neutrophiles d'après les différents types de granulations qu'ils ont ramenés à trois : neutrophiles de type normal, de type pathologique, de type intermédiaire.

Suivant la proportion de ces types, ils ont décrit un granulogramme normal, un granulogramme pathologique, un granulogramme intermédiaire. Ce granulogramme peut figurer sur un *graphique*.

Les conclusions de leurs recherches permettent d'affirmer que :

- un *granulogramme normal* élimine la tuberculose;
- un *granulogramme pathologique* constitue une présomption des plus sérieuses en faveur de la tuberculose;

- un *granulogramme intermédiaire* correspond soit à une primo-infection, soit à une tuberculose atténuée ou en voie de guérison.

II. — Monsieur le Professeur HYVERT a montré que le problème des tuberculoses atypiques, développé par MM. JACQUELIN et BURNAND, peut s'étendre à un grand nombre de psychoses et de psycho-névroses d'étiologie inconnue. Ainsi M. HYVERT a été conduit à envisager les « *psycho-encéphalites de la tuberculose atypique* » qui « se manifestent par des signes psychiques qui englobent la totalité des syndromes psychopathiques et une grande partie de la nosologie psychiatrique ». Leur diagnostic ne peut être établi que par un ensemble de résultats variés, mais convergents. Parmi eux, le granulodiagnostic occupe une place de premier plan. En effet, 80 à 90 % des malades atteints de psychoses et de psycho-névroses primitives possèdent un granulogramme pathologique. Le granulogramme est normal chez les malades présentant des troubles mentaux d'étiologie connue (syphilis cérébrale, alcoolisme).

Nous avons montré le développement régulier de ces granulations pathologiques chez des *cobayes* : après injection de sang de malades ayant un granulogramme pathologique, nous avons constaté que le granulogramme des cobayes, normal au départ, devient progressivement intermédiaire puis pathologique et ne redevient normal que deux mois environ après l'inoculation. Ces modifications peuvent être nettement mises en évidence sur un graphique.

III. — Le granulogramme est surtout pathologique au début des troubles psychopathiques, en étroit parallélisme avec les résultats des autres épreuves biologiques plus ou moins spécifiques. Cela permet d'affirmer que, contrairement à l'opinion classique, la tuberculisation des malades n'est pas consécutive à la maladie mentale ou à l'hospitalisation.

Plus tard, le granulogramme peut devenir moins pathologique et même normal. En même temps, les troubles mentaux régressent. Cependant ils peuvent demeurer, par suite de lésions irréversibles ou par suite de persistance mentale morbide.

IV. — Le granulogramme montre que les « psycho-encéphalites de la tuberculose atypique ou larvée » présentent l'évolution suivante :

- 1° *au début*, le granulogramme est très pathologique. Il indique l'importance de l'agression de l'infection ou de la toxémie tuberculeuse. Cette toxémie semble souvent agir en provoquant une allergie tissulaire (M. POURSIDES). Les troubles mentaux sont habituellement aigus et polymorphes. L'anxiété est constante;
- 2° *à la phase d'installation* de la psychose, le granulogramme reste encore fortement pathologique;
- 3° *à la phase de chronicité*, le granulogramme peut encore être pathologique mais il est souvent normal.

V. — Si la psychose évolue vers la guérison, le granulogramme devient normal. Lorsqu'une rechute se produit, il redevient pathologique.

Dans les psychoses cycliques, le granulogramme est pathologique dans les rechutes et normal dans les périodes de calme.

VI. — Par le traitement de l'imprégnation tuberculeuse atypique, le granulogramme devient normal.

Dans les *psychoses récentes*, les troubles mentaux disparaissent.

Dans les *états plus anciens*, ils disparaissent après application des thérapeutiques fonctionnelles, ou persistent si la tuberculose atypique a provoqué des

lésions irréversibles : dans ce cas la psychose est un *trouble fonctionnel irréversible*.

Ainsi le granulogramme a une existence propre et suit fidèlement l'état mental. Il pourra peut-être devenir le point de départ d'interprétations et de recherches nouvelles. Nous avons constaté qu'il s'agissait d'une épreuve biologique des plus importantes en faveur du diagnostic de l'imprégnation tuberculeuse atypique.

Nous avons donc cru utile d'apporter cette contribution du granulo-diagnostic en psychiatrie. Nous avons résumé notre expérience de quatre mille examens. Nous avons indiqué avec le plus de précision possible la technique rendant ainsi accessible à tous la possibilité d'établir un granulogramme. Nous avons souligné l'importance de cette épreuve tant au point de vue étiologique qu'au point de vue thérapeutique.

Aussi espérons-nous voir le granulogramme devenir un examen de pratique courant en psychiatrie.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DELAY

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ABÉLY (P.). — L'anxiété. Masson, 1947.
- Introduction à l'étude de l'endocrinopsychiatrie. *S.E. D.E.S.*, Paris, 1949.
- ABÉLY (X.). — Sur quelques cas de psychopathies tuberculeuses. (*Congrès des Médecins Alién. et Neurol.*, Paris, 1925, p. 175.)
- ABÉLY (P. et X.) et COULÉON. — Recherches biologiques dans la démence précoce. (*Ann. Méd. Psych.*, octobre 1932, p. 359.)
- ADLER. — (*Schweiz. Med. Wochschr.*, 1921, n° 19, p. 4010.)
- ALBANE. — Tuberculose et démence précoce. Quelques recherches cliniques, biologiques et expérimentales. (*Thèse*, Paris, 1934.)
- ARLOING (F.), VALLIER, CLAVEL, PASSOT. — Les polynucléaires neutrophiles à granulations pathologiques. (*Lyon Médical*, mai 1943, p. 405.)
- ARNETH. — (*Folia Haematologia*, 1904, p. 214.)
- ARNOLD. — (*Arch. f. Path. Anat. u. Phys. u. Kl. Med.*, 1895, t. 140, p. 411.)
- ARNOULD. — Tuberculose et démence précoce. (*Presse Médicale*, 1934, n° 3, p. 48.)
- AUBIN. — La neurasthénie bacillaire. (*Ann. Méd. Psych.*, juillet 1945, p. 152; *L'Avenir Médical*, mars 1947, p. 41.)

- La neurasthénie symptomatique de la tuberculose type Burnand-Jacquelin. (*Semaine des Hôpitaux*, 28 avril 1947, p. 1046.)
- BAILLIFF et KIMBROUGH. — Etude des granulations des leucocytes après coloration au noir Soudan B et au May Grunwald Giemsa. (*Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, février 1947, p. 155.)
- BARTA. — Die Genese des Toxischen. Granulat. (*Folia Haematologia*, 1929, t. 41, p. 1.)
- BARUK, BIDERMAN et ALBANE. — Tuberculose et démence précoce. Les réactions allergiques chez les déments précoces. (*Ann. Méd. Psych.*, 1932, t. 2, p. 352.)
- Tuberculose et démence précoce : recherches expérimentales. (*Ann. Méd. Psych.*, 1932, t. 2, p. 486.)
- Tuberculose et démence précoce. Réactions allergiques et encéphalite toxique. Recherches biologiques et expérimentales. (*Paris Médical*, 27 août 1932, p. 166.)
- BARUK et BERTRAND. — Méningite tuberculeuse expérimentale précédée d'un état cataleptique et réalisée par l'injection sous-cutanée à un cobaye allergique de liquide céphalo-rachidien d'un dément précoce. (*Société de Biologie*, 28 janvier 1933, p. 369.)
- BARUK, SAUVAGE et ALBANE. — Démence précoce grave consécutive à une typho-bacillose. Guérison des troubles mentaux après une polysérite tuberculeuse. (*Ann. Méd. Psych.*, décembre 1933, p. 734.)
- BARUK, LAUZIER, BIDERMAN et BLUMENFELD. — La tuberculose pulmonaire des déments précoces. Etude clinique et radiologique portant sur 204 cas de démence précoce. (*Ann. Méd. Psych.*, décembre 1933.)
- BARUK. — Psychiatrie médicale physiologique et expérimentale. Masson, 1938.
- Précis de psychiatrie. Masson, 1950.

- BEERENS. — Mise en évidence du virus tuberculeux dans divers produits pathologiques et en particulier dans le sang par la méthode des injections d'extrait acétonique. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1936, t. 3, p. 406.)
- Tuberculose et démence précoce. (*Ann. Méd. Psych.*, juin 1936.)
- BENDA. — Le granulo-diagnostic de la tuberculose. Doin, 1945.
- BENDA et URQUIA. — La pratique du granulo-diagnostic de la tuberculose. (*Le Progrès Médical*, n° 8, 24 avril 1947.)
- BESSIS. — Cytologie sanguine. Masson, 1948.
- BÉTHOUX. — (*Le Sang*, t. 16, 1944.)
- BLUMENFELD. — La tuberculose des déments précoces. Etude statistique, clinique et radiologique. (*Thèse*, Paris, 1933.)
- BRÉNUGAT. — Contribution à l'étude des rapports entre la tuberculose et les psychopathies. (*Thèse*, Paris, 1939.)
- BRIAU. — Quelques aspects du problème de la tuberculose dans les asiles d'aliénés. (*Arch. Int. de Neur.*, 1933, p. 395 et 529; 1934, p. 179.)
- BURNAND. — Les syndromes d'imprégnation tuberculeuse. Masson, 1938.
- BURNAND, JAEGER, AMSLER, VERREY, MARTIN, NICOD, HAUDUROY. — Le problème des tuberculoses atypiques. Masson, 1946.
- BURNAND. — Pathologie mentale et tuberculose. (*Revue Médicale de la Suisse Romande*, 25 avril 1949, p. 209.)
- CELENTANO. — Il comportamento delle granulazioni patologiche dei leucocite neutrofili nello stato puerperale. (*Arch. di Ostet. e Ginec.*, avril 1936, p. 137.)
- CESARIS-DEMEL. — (*Virchow Arch.*, 1906, t. 12, p. 125.)
- CHARTIER. — De la phtisie, et en particulier de la phtisie latente dans ses rapports avec les psychoses. (*Thèse*, Paris, 1899.)

- CHATAGNON. — Introduction à l'étude pathogénique de la démence précoce. (*Ann. Méd. Psych.*, février 1940, p. 166.)
- CHEVALLIER. — Manuel d'hématologie. (*Les Monographies*, Paris, 1949-1951.)
- CLAUDE et BARUK. — Tuberculose et démence précoce. Les troubles psychiques dans les phases torpides et dans les phases prémonitoires de la tuberculose. (*Paris Médical*, 27 décembre 1930.)
- CLAUDE, COSTE, VALTIS et VAN DEINSE. — Sur les relations pathogéniques du virus tuberculeux avec la démence précoce. (*L'Encéphale*, septembre-octobre 1933, n° 8, p. 561.)
- CLAUDE, EY et DUBLINEAU. — Pyrétothérapie soufrée et chrysothérapie associées dans le traitement de la démence précoce. (*Gazette des Hôpitaux*, 20 décembre 1933.)
- CLAUDE et COSTE. — Sur les relations de la tuberculose et de la démence précoce. (*Société de Biologie*, 21 juillet 1934.)
- COURTOIS. — Quelques agents étiologiques des syndromes de démence précoce. (*Ann. Méd. Psych.*, juin 1935, p. 67.)
- DARKE. — Bacilles de Koch dans le liquide céphalo-rachidien de déments précoces. (*The Journal of Nervous and Mental Disease*, 6 décembre 1947, p. 686.)
- DEJEAN. — Tuberculoses inapparentes. Maloine, 1946.
- DELAY et SOULAIRAC. — La formule sanguine du post électro-choc. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, p. 149.)
- DELAY. — Electro-choc et diencéphale. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, p. 332.)
- La théorie diencéphalique de l'électro-choc. (*Ann. Méd. Psych.*, 1943, t. 2, p. 245 et 248.)
- DELAY et SOULAIRAC. — Le syndrome sympathique de l'électro-choc. (*C. R. Soc. de Biologie*, 1943, n° 602 et 604.)

- Humeur et diencéphale. (*La Presse Médicale*, 19 janvier 1946.)
- Méthodes biologiques en clinique psychiatrique. Masson, 1950.
- D'HOLLANDER et ROUVROY. — La démence précoce est-elle d'origine tuberculeuse ? Inoculations. Les lésions provoquées. (*Ann. Méd. Psych.*, 1932, t. 2, p. 417 et 467.)
- DIDE et AUJALEU. — Transmission expérimentale de virus filtrant par injection au cobaye de liquide céphalo-rachidien de déments précoces. (*Ann. Méd. Psych.*, 1934, t. 1, p. 756.)
- DUBLINEAU, BOREL et ROUART. — La tuberculose dans les antécédents personnels et familiaux des déments précoces et autres psychopathes. (*Paris Médical*, 21 février 1934, p. 113.)
- DUBLINEAU et BEAUDOUIN. — Etude typologique d'un tuberculeux psychopathe. (*Ann. Méd. Psych.*, 1945, t. 2, p. 177.)
- ELY. — Les granulations dites toxiques des polynucléaires neutrophiles dans les différentes maladies. (*Le Sang*, 1935, t. 9, p. 105.)
- Les granulations dites toxiques des polynucléaires neutrophiles. (*Thèse*, Paris, 1935.)
- ESQUIROL. — Des maladies mentales. Baillière, 1838.
- FONTANA et CANTONE. — Altérations protoplasmiques des neutrophiles dans divers états pathologiques. (*Minerva Medica*, 18 août 1928, p. 230.)
- GANFINI. — Le granulazioni tossiche dei leucociti nei malati mentale. (*Riv. Sper. di Freniat.*, 31 décembre 1934, p. 1278.)
- GISCARD. — Tuberculose et démence précoce. (*Presse Médicale*, 28 avril 1945, p. 222.)

- GLOOR. — Die Klinische Bedeutung der qualitativen Veränderungen der Leukozyten. (*Theme*, 1929, Leipzig.)
- GOYANES. — La granulacion patologica. (*Arch. Cardiol. y Hem.*, mai 1936, p. 148.)
- GUGLIELMO. — Sulle alterazioni dei leucociti. (*Minerva Medica*, 1933, vol. 1, p. 47.)
- GUIRAUD. — Discussion. (*Ann. Méd. Psych.*, 1933, t. 2, p. 472.)
— Psychiatrie générale. Le François, 1950.
- HADEN. — Interpretation of qualitative change in neutro. Leukocytes « toxic granulation ». (*Cleveland Clin.*, juillet 1938.)
- HAUDUROY. — Bacilles tuberculeux et paratuberculeux. Masson, 1950.
- HENRY D'OLLIÈRES. — La sédimentation sanguine au cours des psychoses. (*Thèse*, Paris, 1945.)
- HIRSCHFELD. — (*Berl. Kl. Woch.*, 1901, p. 770.)
- HYVERT (M.). — Tuberculose et démence précoce. (*Picardie Médicale*, mars 1933.)
— Résultats de la cuti-réaction à la tuberculine chez les déments précoces. (*Picardie Médicale*, juillet 1933.)
- HYVERT (M.), TRAN-MINH-PHUONG et COHN. — Résultats de la chrysothérapie prolongée de la démence précoce. (*Picardie Médicale*, juillet 1934.)
- HYVERT (M.), STOERR et COHN. — Résultats de la chrysothérapie prolongée dans la démence précoce d'apparition récente. (*Ann. Méd. Psych.*, décembre 1934, p. 840.)
— Résultats de la chrysothérapie prolongée chez les déments précoces anciens. (*Ann. Méd. Psych.*, mars 1935.)
— Démence précoce et cardiazol. (*Picardie Médicale*, février 1938.)
— Sels d'or et cardiazol. (*Ann. Méd. Psych.*, mai 1939, p. 841.)
— Psychoses subfébriles. (*Ann. Méd. Psych.*, mai 1940, p. 423.)

- Rôle fonctionnel de la thérapeutique convulsivante par le cardiazol. Nécessité d'un traitement étiologique. (*La Presse Médicale*, 15 et 18 octobre 1941.)
 - Réactions à la tuberculine au cours de diverses psychoses primitives. (*Ann. Méd. Psych.*, avril-mai 1942, p. 362.)
 - Persistance mentale morbide. (*Ann. Méd. Psych.*, avril-mai 1942, p. 310.)
 - La persistance mentale morbide. Influence du milieu extérieur. (*Ann. Méd. Psych.*, octobre-novembre 1942, p. 184.)
 - Les conditions d'action de la thérapeutique convulsivante. (*Ann. Méd. Psych.*, octobre-novembre 1942, p. 249.)
 - Psychose paranoïde et test tuberculinique. Intensité de certaines réactions psychopathiques. (*Ann. Méd. Psych.*, décembre 1942, p. 342.)
 - Démence précoce et test tuberculinique. (*Ann. Méd. Psych.*, décembre 1942, p. 396.)
 - Modifications des manifestations allergiques après électro-choc. (*Ann. Méd. Psych.*, mai 1943, p. 545.)
 - Persistance mentale morbide (troisième note). (*Ann. Méd. Psych.*, octobre-novembre 1943, p. 234.)
- HYVERT (M.) et HENRY D'OLLIÈRES. — La sédimentation sanguine au cours de psychoses diverses. (*Ann. Méd. Psych.*, mai 1944.)
- Traitement de 63 cas de psychoses diverses par la tuberculine. (*Ann. Méd. Psych.*, février 1946, p. 164.)
 - Thérapeutiques étiologiques et thérapeutiques fonctionnelles; place de la thérapeutiques convulsivante (électro-choc). (*Ann. Méd. Psych.*, juin 1946, p. 66.)
 - Rôle important de la tuberculose dans l'étiologie des psychoses primitives. (*Arch. Intern. de Neur. et de Méd. Ment.*, juillet-août 1946.)

- Le granulo-diagnostic de la tuberculose et les psychoses cryptogénétiques. (*Ann. Méd. Psych.*, janvier 1947, p. 85.)
 - Le granulogramme de Benda, témoin de l'évolution des psychoses primitives. (*Ann. Méd. Psych.*, avril 1947, p. 412.)
 - Considérations sur le traitement des psychoses primitives par les sels d'or. (*Ann. Méd. Psych.*, mai 1947, p. 510.)
- HYVERT (M.) et FAGARD (H.). — Modifications du rythme cardiaque par l'atropine intraveineuse avant et après électro-choc chez certains déments précoces. (*Ann. Méd. Psych.*, novembre 1947.)
- Les psycho-encéphalites de la tuberculose atypique. (*La Semaine des Hôpitaux*, 22 mars 1948, p. 693.)
 - L'imprégnation tuberculeuse, facteur étiologique primordial des psychoses primitives. Les psycho-encéphalites de la tuberculose atypique. (*Encéphale*, 1948, n° 8, p. 236.)
 - Transmission au cobaye des modifications des granulogrammes de quelques malades atteints de psychoses primitives. (*Ann. Méd. Psych.*, juillet 1949, p. 223.)
 - Premiers résultats de la séro-agglutination d'Arloing et Courmont au cours des psycho-encéphalites de la tuberculose atypique. (*Ann. Méd. Psych.*, novembre 1949, p. 435.)
 - Réactivation du granulogramme. (*Ann. Méd. Psych.*, décembre 1950.)
 - Les tuberculoses atypiques en psychiatrie. Baillière, 1951 (sous presse).
- JACQUELIN. — Les tuberculoses atypiques. Masson, 1939.
- (*La Semaine des Hôpitaux*, 28 avril 1947.)
 - Le vaste intérêt des tuberculoses atypiques. (*Le Monde Médical*, avril 1948.)
- JAGIC. — Die Diagnost. Verwert d. Leukozyten. Wien, 1919.

- LA BONNARDIÈRE. — Contribution à l'étude des rapports de l'aliénation mentale et de la tuberculose. (*Thèse*, Lyon, 1898.)
- LANGERON. — Précis de microscopie. Masson, 1949.
- LOCHELONGUE. — Recherches sur les granulations toxiques des polynucléaires. (*Thèse*, Toulouse, 1943.)
- MACKENSEN (Mme), DE BURES. — Schizophrénie et conscience morale. (*Thèse*, Paris, 1950.)
- MARCHAND et COURTOIS. — Les encéphalites psychosiques. Le François, 1935.
- MARCHAND. — Maladies mentales. Etudes Anato-mo-biologiques. A. Legrand, 1939.
- MARINI. — Congrès international d'hématologie. Paris, 1900, p. 326.
- MARTIMOR, SCHWEICH et KOECHLIN. — Trois cas de manie périodique traitée par la tuberculinothérapie. (*Ann Méd. Psych.*, juillet 1949, t. 2, p. 226.)
- MAS. — Psychasthénie et neurasthénie tuberculeuses. (*Thèse*, Montpellier, 1935.)
- MAS Y MAGRO. — Sur la genèse des granulations des neutrophiles. (*Le Sang*, 1934, n° 8, p. 881.)
- MATHEY. — Contribution à l'étude des balancements psychosomatiques. (*Thèse*, Paris, 1938.)
- MATIS. — (*Folia Haematologia*, 1928, t. 36, p. 398.)
- MAZEY. — Le virus tuberculeux neurotrope. Gastaud, Nice, 1944.
- MOLDAWSKY. — Mommsenfä. Granulation. (*Folia Haematologia*, 1928-1929, t. 2; *Jahrb. f. Kinder.*, 1933, p. 44.)
- MOLLO. — Le alterazioni dei polinucleati. (*Gior. di Batteriol. e. Immun.*, juin 1935, p. 1368.)
- MOMMSEN. — Die Pathologische Granulation. (*Klin. Woch.*, 1929-1930, n° 52, p. 2420.)

- MONTASSUT. — La dépression constitutionnelle. Masson, 1938.
- MORAN. — Fréquence, à l'autopsie, de la tuberculose dans un hôpital pour maladies mentales. (*Revue de Tuberculose*, 1948, t. 12, n° 5.)
- MOREL. — Traité des maladies mentales. Masson, 1830.
- NAEGELI. — (*Schweiz. Med. Wochschr.*, 1926, p. 572.)
- NARBONI. — Etude des granulations pathologiques des polynucléaires neutrophiles au cours de la tuberculose expérimentale. (*Thèse*, Paris, 1939.)
- ORLANDI. — Sulle granulazioni di Mommsen dei granulociti. (*Pathologica*, 15 mars 1935.)
- PAGES et DESMONTs. — Histamine tuberculine et schizophrénie. (*Congrès des Méd. Alién. et Neurol.*, Montpellier, 1942, p. 230.)
- PAPPENHEIM. — (*Folia Haematologia*, 1908 et 1919, t. 22, p. 271.)
- PATRASSI. — Genes. delle granulazioni tossiche. (*Sperimentale Arch. di Biol.*, 1934, p. 354.)
- PENATI. — (*Minerva Medica*, 1932, vol. I, p. 518.)
- PETIT. — Du rôle prédominant des infections par ultra-virus dits neurotropes dans le déterminisme des psychoses et des psychopathies. (*Congrès des Méd. Alién. et Neurol.*, Limoges, 1932, p. 329.)
- POURSINES. — Les encéphalites allergiques de nature infectieuse. (*Congrès des Méd. Alién. et Neurol.*, Besançon-Neuchâtel, 1950.)
- PUCA. — Sur la mise en évidence des granules acido-résistants et de bacilles dans les organes de cobayes inoculés avec le liquide céphalo-rachidien de déments précoces. (*Société de Biologie*, 15 octobre 1932, p. 259.)
- RIZZATTI et LEVI. — Formole leucocit. e granulazioni tossiche dei granulociti neutrofili nelle schizofrenia. (*Schizofrenie*, juin 1933, p. 211.)

- RIZZATTI. — Sulle granulazioni di Mommsen dei granulociti nelle malattie mentali e nelle schizofrenie in particolare. (*Schizofrenie*, septembre 1935, p. 143.)
- SANDELS. — (*Thèse de Doctorat*, Francfort, 1938.)
- SCHILLING. — (*Folia Haematologia*, 1908, t. 6, p. 36.)
— (*Med. Wiesbaden*, 1926, p. 160.)
- SÉZARY. — Tuberculinothérapie et sérothérapie antituberculeuse. Baillière, 1912.
- SONNA-SOLARIS. — (*Riv. di Pat. Nev. e Mentale*, 1905.)
- TARGOWLA. — (*Paris Médical*, mars 1928.)
- TARGOWLA et RUBENOVITCH. — Démence précoce catatonique tuberculeuse. (*Encéphale*, février 1930.)
- TARGOWLA. — Tuberculose et troubles mentaux. (*Presse Médicale*, 11 février 1933.)
- TOULOUSE. — La tuberculose et les psychopathies. (*Revue d'Hygiène*, septembre 1930, p. 657.)
- TOULOUSE, SCHIFF, VALTIS et VAN DEINSE. — Ultra-virus tuberculeux et démence précoce. (*Ann. Méd. Psych.*, 1932, t. 2, p. 474.)
- TOYE et VANECLOO. — Les états psycho-neurasthéniques. (*Presse Médicale*, 14 juin 1943, p. 323.)
- TURCK. — (*Klin. Haemat.*, 1904, p. 631.)
- VIE. — La réaction de Besredka dans la démence précoce. (*Encéphale*, 1930, p. 314.)
- YVONNET. — Contribution à l'étude des névroses bacillaires. (*Thèse*, Paris, 1949.)
-

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
CHAPITRE I. — Historique	19
CHAPITRE II. — Le granulo-diagnostic de BENDA et URQUIA	25
CHAPITRE III. — Les tuberculoses atypiques	37
CHAPITRE IV. — Le granulo-diagnostic au cours des psychoses primitives	47
Conclusions	85
Bibliographie	89